



FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**UTILIDAD DEL STRAIN BIDIMENSIONAL EN EL
SEGUIMIENTO DE PACIENTES TRASPLANTADOS
CARDIACOS ASI COMO EN EL DIAGNOSTICO DEL
RECHAZO AGUDO**

TESIS DOCTORAL

Vanessa Moñivas Palomero

Madrid, 2017

UTILIDAD DEL STRAIN BIDIMENSIONAL EN EL SEGUIMIENTO DE PACIENTES TRASPLANTADOS CARDIACOS ASI COMO EN EL DIAGNOSTICO DEL RECHAZO AGUDO

RESUMEN

Introducción:

En las últimas décadas el trasplante cardiaco (TC) se ha convertido en la terapia estándar de la insuficiencia cardiaca avanzada. Es un fenómeno ya conocido que el tiempo de isquemia, el aumento de las resistencias pulmonares, la denervación y los inmunosupresores pueden alterar la función del injerto. La evolución de la función ventricular izquierda y derecha después del TC no ha sido bien establecida.

El Speckle-tracking (STE) es una técnica ecocardiográfica recientemente introducida con mayor sensibilidad para la detección de las alteraciones de la función sistólica regional, se cree que esta técnica podría convertirse en una herramienta de gran utilidad en el diagnóstico precoz de la disfunción sistólica debida al RA, a la enfermedad vascular del injerto (EVI) o al tratamiento inmunosupresor en trasplantados, y podría suponer una alternativa no invasiva para el seguimiento del órgano trasplantado.

A pesar de los avances en la terapia inmunosupresora, el RA celular sigue siendo frecuente, con una prevalencia entre 35 y 40%. Además supone una causa importante de mortalidad en estos pacientes. El RA se estratifica según la nomenclatura propuesta por la ISHTL, iniciándose tratamiento en grados de RA $\geq 2R$. El gold estándar para la detección de RA se basa en el análisis histológico de las muestras obtenidas por biopsia endomiocárdica (BEM) que se realiza de forma protocolizada durante el primer año post-TC. Se trata de un procedimiento invasivo, costoso, no exento de complicaciones que empeora la calidad de vida de estos pacientes. Han surgido distintas técnicas no invasivas

para intentar limitar el número de BEM durante el seguimiento, por su disponibilidad y bajo coste destaca la ecocardiografía.

Los objetivos de nuestro estudio fueron en primer lugar determinar la evolución de los parámetros ecocardiográficos tradicionales de función de ventrículo izquierdo (VI) y ventrículo derecho (VD) y derivados del STE los primeros dos años post-TC. En segundo lugar evaluar la utilidad STE como para la monitorización no invasiva del RA el primer año post-TC.

Métodos:

Se trata de un estudio prospectivo unicéntrico en el Hospital Puerta de Hierro Majadahonda (Madrid) durante el periodo comprendido entre enero 2010 y junio del 2013. El estudio fue aprobado por el comité ético del hospital y se realizó de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado.

Para el objetivo 1 se incluyeron 31 pacientes TC entre enero 2010 y junio 2013. Se realizaron ecocardiogramas: basal (los 14 días post-TC denominándose post-TC precoz), 3, 6, 12 meses (seguimiento a medio plazo) y 24 meses (seguimiento a largo plazo).

Durante el primer año se realizó biopsia endomiocárdica el mismo día del ecocardiograma (1-2 horas tras BEM) para excluir rechazo. Todos los pacientes se realizaron coronariografía y ecografía intracoronaria (IVUS) de control a 1 año como parte del protocolo habitual en nuestro centro.

Se excluyeron pacientes que presentaban $RA \geq 2R$ en alguno de los momentos definidos del seguimiento, o en caso de no alcanzar 2 años de seguimiento por empeoramiento de la ventana acústica. Se analizaron parámetros ecocardiográficos clásicos y de deformación: Strain global longitudinal (GLS) de VI derivado de STE obtenido en planos

apicales 4 y 2 C (modelo de 12 segmentos) y GLS de VD y Strain longitudinal (SL) pared libre de VD en plano apical centrado en VD (modelo de 6 segmentos). El grupo control incluyó 25 voluntarios sanos.

Para el objetivo 2 se incluyeron 34 pacientes TC entre enero 2010 y diciembre 2012 en el Hospital Puerta de Hierro Majadahonda. Se realizaron un total de 235 pares de BEM y ecocardiogramas (realizadas el mismo día). Se llevó a cabo una media de 7 BEM por paciente (rango intercuartílico 6-8), durante el primer año de seguimiento. Se analizaron parámetros ecocardiográficos clásicos y de deformación: GLS de VI derivado de STE obtenido en planos apicales 4 y 2 C (modelo de 12 segmentos) y GLS de VD y SL pared libre de VD en plano apical centrado en VD (modelo de 6 segmentos). Además, se analizaron strain radial y circunferencial obtenidos de un plano eje corto a nivel de los músculos papilares.

Resultados:

Para el objetivo 1 aunque la FEVI permaneció preservada, el GLS VI se encontró reducido en el post-TC precoz (-17.7 ± 3 en TC vs -20.7 ± 2.8 en controles), mejorando progresivamente hasta su normalización completa a los dos años post-TC (-20.0 ± 3.7 vs. -20.7 ± 2.8 , $p = 0.60$). El TAPSE estaba alterado en el post-TC precoz y aumentó de forma progresiva (11.9 ± 2.9 mm basal vs. 19.0 ± 3.6 mm a los 2 años, $P < 0.001$).

El GLS VD aumenta igualmente durante el seguimiento (-17.4 ± 3.5 basal vs. -22.6 ± 3.3 a los 2 años, $P = 0.001$), alcanzando valores normales al año post-TC.

Para el objetivo 2 el RA fue detectado en un 26.4% de las muestras de BEM ($n = 62$), de las cuales 5.1% ($n = 12$) requirieron tratamiento específico ($RA \geq 2R$). Se encontraron menores valores de GLS VI y de SL pared libre de VD en pacientes con $RA \geq 2R$ comparado con aquellos sin RA ($13.7 \pm 2.7\%$ vs $17.8 \pm 3.4\%$ y $16.6 \pm 3.6\%$ vs $23.3 \pm 5.2\%$, respectivamente).

En el análisis multivariante las variables que se asociaron con la presencia de $RA \geq 2R$ fueron GLS VI $< 15.5\%$ y SL pared libre VD $< 17\%$

Un punto de corte de GLS VI $< 15.5\%$ presentó 85.7% sensibilidad, 81.4% especificidad, 98.8% valor predictivo negativo, 25.0% valor predictivo positivo, y 81.7% de capacidad diagnóstica para detectar la presencia de $RA \geq 2R$. Un punto de corte de SL pared libre de VD mostró 85.7% sensibilidad, 91.1% especificidad, 98.8% valor predictivo negativo, 42.9% valor predictivo positivo y 90.7% de capacidad diagnóstica de $RA \geq 2R$.

Obtuvimos una variable denominada Strain “VI+VD” (definida como la presencia de GLS VI $> 15.5\%$ y SL pared libre VD $> 17\%$). La nueva variable fue normal en 106 ecocardiogramas (57.6%) de todos los estudios y en ninguno existió $RA \geq 2R$ demostrado por la BEM.

Conclusión:

En esta serie de TC con curso postoperatorio normal, los valores de GLS VI y GLS VD están reducidos de forma precoz post-TC y aumentan de forma progresiva hasta su completa normalización a los 2 y 1 año respectivamente. Este es el primer estudio en la literatura que muestra recuperación completa de los parámetros de deformación y ofrece valores “normales” de strain que sin son confirmados por estudios de mayor tamaño, podrían emplearse para la monitorización de la función del injerto en los receptores de TC.

Proponemos el empleo de dos medidas ecocardiográficas GLS VI y de SL pared libre de VD, para la evaluación no invasiva del RA el primer año post-TC. Las medidas del GLS VI y SL pared libre del VD son factibles y permiten reducir la necesidad repetida de BEM en todos los pacientes TC.

Sí estos hallazgos se confirman por un estudio de mayor tamaño, idealmente multicéntrico, es posible que el empleo de los parámetros de deformación de VI y VD

sean herramientas útiles para identificar pacientes TC en los cuales el riesgo de RA que requiere tratamiento es suficientemente bajo, de forma que la BEM puede ser pospuesta de forma segura.

Memoria de investigación presentada por
Vanessa Moñivas Palomero
para optar al grado de
Doctora en Medicina
por la **Universidad Autónoma de Madrid**

Trabajo dirigido por:
Dr. Ignacio Fernández Lozano
Profesor Asociado, Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Madrid
Jefe de Sección Arritmias, Servicio de Cardiología
Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda
y por

Dr. Javier Segovia Cubero
Profesor asociado, Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Madrid
Jefe de Sección Trasplante Cardiaco, Servicio de Cardiología
Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda.
y por

Dra. Susana Mingo Santos
Médico adjunto, Unidad de Imagen, Servicio de Cardiología
Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda.

La presente tesis ha sido realizada en la Sección de Imagen Cardíaca y Trasplante
Cardíaco del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Puerta de Hierro
Majadahonda (Madrid, España)

A mi familia

“La medicina y la moral descansan sobre una base común, sobre el conocimiento físico de la naturaleza humana”

Séneca

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo es el resultado de una gran labor de equipo, y múltiples personas han contribuido, de uno u otro modo, a que este proyecto haya llegado a su fin. Desde estas líneas quisiera expresar mi más sincero agradecimiento a todos aquellos que durante estos años de trabajo me han acompañado: familia, amigos y compañeros que han hecho posible la realización de esta tesis.

En primer lugar a la Dra. Mingo Santos, adjunta de la Unidad de Imagen del Hospital Puerta de Hierro por ser un apoyo incondicional en todo momento tanto en el ámbito laboral como personal. Juntas hace más de 5 años empezamos a utilizar la técnica Speckle-tracking cuando apenas era conocida en nuestro país, hemos dedicado muchas horas hacer curvas de strain, su paciencia y dedicación en este y otros proyectos me han hecho llevar a buen puerto esta investigación. Admiro de ella su capacidad de trabajo, cada día me contagia su entusiasmo. Es un placer trabajar con ella y espero podamos seguir fomentando la investigación en nuestra unidad.

Al Dr. Lozano Jefe de la Unidad de Arritmias del hospital Puerta de Hierro por aceptar ser mi director de tesis y por ser la persona que depositó en mí su confianza para formar parte de este Servicio. Por enseñarme a ser eficaz desde que era residente, el suyo es un mundo distinto de rayas y desfibriladores, le admiro por su capacidad de liderar a las personas y hacerlas crecer al máximo, es único formando equipo.

Agradezco de forma muy especial al Dr. Segovia Jefe de la Unidad de Trasplante del Hospital Puerta de Hierro y figura fundamental en la historia del trasplante cardíaco en

España, que aceptase codirigir esta tesis, y que haya constituido un ejemplo como clínico en mi formación. Su carisma y su dedicación a los pacientes en todos los ámbitos de la cardiología son dignos de admiración. Ha sido un honor aprender de su trabajo, y le agradezco su apoyo y confianza.

A las Doctoras Goirigolzarri, Mitroi y Garcia Lunar por haber colaborado de forma tan directa tanto en la realización de ecocardiogramas, como en las bases de datos y publicaciones derivadas de esta tesis. Además, de excelentes cardiólogas grandes amigas.

En especial a todo el equipo de la Unidad de Imagen que ha hecho posible que de una forma coordinada se llevará a cabo este proyecto con tantos ecocardiogramas realizados a nuestras espaldas. Me siento orgullosa de formar parte de este equipo.

A mi familia, en especial a mis padres y hermanas por sentar los cimientos para mi desarrollo personal y haberme inculcado los valores para progresar cada día. Tenemos una familia fuerte y unida en todos los ámbitos de la vida. Os quiero a todos.

A Manuel, por su apoyo en el día a día en los momentos y situaciones más difíciles, siempre ayudándome. No ha sido sencillo culminar este proyecto siempre me has dado esperanza de poder conseguirlo.

A mis hijos Borja y Carla que me regalan siempre una sonrisa por complicado que haya sido el día, vuestra vitalidad me llena de energía.

Este trabajo, que se presenta para optar al grado de Doctor en Medicina: UTILIDAD DEL STRAIN BIDIMENSIONAL EN EL SEGUIMIENTO DE PACIENTES TRASPLANTADOS CARDIACOS ASI COMO EN EL DIAGNOSTICO DEL RECHAZO AGUDO, se compone de dos estudios interrelacionados en el campo del seguimiento no invasivo de pacientes trasplantados cardiacos.

Ambos trabajos se desarrollan de forma consecutiva en resultados y discusión, con los siguientes subtítulos:

1. VALORES DE REFERENCIA DEL STRAIN 2D EN PACIENTES
TRASPLANTADOS CARDIACOS TRAS DOS AÑOS DE SEGUIMIENTO.
2. UTILIDAD DEL STRAIN 2D PARA EL DIAGNOSTICO DEL RECHAZO
AGUDO EN PACIENTES TRASPLANTADOS CARDIACOS.

Publicaciones y comunicaciones a congresos derivadas de este trabajo

Artículos originales

- **Usefulness of Two-Dimensional Strain Parameters to Diagnose Acute Rejection after Heart Transplantation.** Mingo-Santos S, Moñivas-Palomero V, García-Lunar I, Mitroi CD, Goirigolzarri-Artaza J, Rivero B, Oteo JF, Castedo E, González-Mirelis J, Cavero MA, Gómez-Bueno M, Segovia J, Alonso-Pulpón L. J Am Soc Echocardiogr. 2015;28(10): 1149-1156.

-**Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Heart Transplant Patients: Two-Year Follow-Up of Right and Left Ventricular Function.** Moñivas Palomero V, Mingo Santos S, Goirigolzarri Artaza J, Rodriguez Gonzalez E, Restrepo Córdoba MA, Jiménez Sanchez D, Rivero Arribas B, Garcia Lunar I, Mitroi CD, Sayago Silva I, Cavero Gibanel MA, Gómez Bueno M, Alonso Pulpón LA, Segovia Cubero J. Echocardiography. 2016;33 (5):703-713.

Comunicaciones a Congresos Internacionales

- **Myocardial deformation: a new imaging tool to diagnose and discriminate the degree of acute rejection after heart transplantation.** Comunicación oral. S. Mingo, V. Monivas Palomero, P. Beltran, C. Gutierrez Landaluce, C. Mitroi, I. Garcia Lunar, M. Gomez Bueno, J. Segovia. Congreso de la American Heart Association. Orlando 2011.

- **Myocardial deformation: a new tool to diagnose acute rejection after heart transplantation.** S. Mingo Santos, V. Monivas Palomero, B. Beltran Correias, CD. Mitroi, C. Gutierrez Landaluce, I. Garcia Lunar, J. Gonzalez Mirelis, MA. Cavero, J. Segovia Cubero, L. Alonso Pulpon. Euroecho. Budapest 2011.

- **2D strain in cardiac trasplantation: a new imaging tool to discriminate the degree of rejection.** V. Monivas Palomero, S. Mingo Santos, P. Beltran Correias, C. Gutierrez Landaluce, CD. Mitroi, I. Garcia Lunar, J. Gonzalez Mirelis, MA. Cavero Gibanel, M. Gomez Bueno, J. Segovia Cubero. Euroecho. Budapest 2011.

- **Acute allograft rejection in heart transplantation: ready to minimize the number of invasive procedures? The role of echocardiography.** S. Mingo, V. Monivas Palomero, P. Beltran, M. Sanchez, E. Gonzalez-Lopez, I. Garcia-Lunar, C. Mitroi, J. Gonzalez Mirelis, MA. Caverio Gibanel, J. Segovia. European Heart Journal 2012; 33:569. Congreso Europeo de Cardiología. Munich 2012. Poster.

- **Follow-up of transplanted heart: non-invasive assessment and evolution of echo parameters in the first year after heart transplantation.** P. Beltran Correias, V. Monivas Palomero, S. Mingo Santos, E. Gonzalez-Lopez, M.Sánchez García, MA. Caverio Gibanel, M.Gómez Bueno, J. Segovia Cubero, L.Alonso Pulpón - University Hospital Puerta de Hierro Majadahonda, Department of Cardiology, Madrid, Spain. European Heart Journal 2012; 33:568. Congreso Europeo de Cardiología. Munich 2012. Poster.

- **Diastolic filling pressures, a valuable tool in the detection of acute allograft rejection in heart transplantation.** M.Sánchez García, S. Mingo Santos, V. Monivas Palomero, I.García Lunar, E. Gonzalez-Lopez, P. Beltran Correias, C.Mitroi, M.Gómez Bueno, J. Segovia Cubero, L.Alonso Pulpón. European Heart Journal 2012; 33:800. Congreso Europeo de Cardiología. Munich 2012. Poster.

- **Right ventricular 2D-strain: a new tool to follow up pulmonary hypertension patients under vasodilator therapy.** I.García Lunar, S. Mingo, V. Monivas, C.Mitroi, MA Caverio, E. Gonzalez-Lopez, M.Sánchez García, M.Gómez Bueno, J. Segovia Cubero, L.Alonso Pulpón. European Heart Journal 2012; 33:867. Congreso Europeo de Cardiología. Munich 2012. Poster

- **Right ventricular deformation and function: the clue to diagnose acute rejection?.** V. Monivas Palomero, S. Mingo Santos, I. Garcia Lunar, P. Beltran Correias, E.Gonzalez Lopez, M.Sanchez García, L.Ruiz Bautista, J.González Mirelis, M. Gomez Bueno, J. Segovia, L.Alonso Pulpón, MA Caverio Gibanel. Congreso de la American Heart Association. Los Angeles 2012. Abstract oral sesión. AOS.103.03F.

- **Usefulness of DTI parameters and NTproBNP to detect acute rejection in heart transplantation.** P. Beltran Correas, V. Monivas Palomero, S. Mingo Santos, E. Gonzalez Lopez, M. Sanchez García, L. Ruiz Bautista, I. Zegrí Reiriz, MA Cavero Gibanel, M. Gomez Bueno, J. Segovia, L. Alonso Pulpón. Congreso de la American Heart Association. Los Angeles 2012. Abstract poster sesión. APS.102.02a.

- **Right ventricular deformation and function: the clue to diagnose acute rejection?** V. Moñivas Palomero, S. Mingo Santos, I. García Lunar, P. Beltrán Correas, E. González López, M. Sánchez García, J. González Mirelis, MA Cavero Gibanel, M Gomez Bueno, J. Segovia Cubero. Eur J Echocardiography Abstracts supplement 2012;13 (S1), i95. Euroecho 2012. Atenas.

- **“Defining the best echocardiographic parameter to predict acute rejection after heart transplantation”.** S. Mingo Santos, V. Monivas Palomero, C. Mitroi, I. Garcia Lunar, M. Sanchez Garcia, E. Gonzalez Lopez, P. Beltran Correas, J. Gonzalez Mirelis, B. Rivero, J. Segovia Cubero. - Congreso Europeo de Cardiología. Amsterdam 2013. Poster.

- **“Even normal cold ischemia times can induce early allograft dysfunction”** C. Mitroi, I. García Lunar, V. Moñivas Palomero, S. Mingo Santos, B. Rivero, P. Beltrán Correas, M. Sánchez García, E. González López, M. Gómez Bueno, J. Segovia Cubero Congreso Europeo de Cardiología. Amsterdam 2013. Poster.

- **“2D strain: ready to reduce the number of endomyocardial biopsies in heart transplant recipients”** V. Moñivas Palomero, S. Mingo Santos, C. Mitroi, I. García Lunar, B. Rivero, J. González Mirelis, P. Beltrán Correas, M. Cavero Gibanel, M. Gómez Bueno, J. Segovia Cubero. Congreso Europeo de Cardiología. Amsterdam 2013. Poster.

- **“Right ventricle deformation parameters predict allograft rejection in heart transplantation, utility in day to day practice”.** I. García Lunar, V. Moñivas Palomero, S. Mingo Santos, C. Mitroi, P. Beltrán Correas, M. Sánchez Garcia, E. González López, S. Cuenca Parra, M. Cavero Gibanel, J. Segovia Cubero. Congreso Europeo de Cardiología. Amsterdam 2013. Comunicación oral.

- **Evolution of left ventricular function by speckle tracking echocardiography in heart transplanted patients.** J. Goirigolzarri Artaza, S. Mingo Santos, V. Monivas Palomero, E. Rodriguez Gonzalez, MA. Restrepo Cordoba, C. Mitroi, I. Garcia Lunar, M. Gomez Bueno, MA. Caverio Gibanel, J. Segovia Cubero. Congreso Europeo de Cardiología. Barcelona. 2014.

- **New tools to evaluate right ventricular evolution after heart transplantation.** V. Monivas Palomero, S. Mingo Santos, E. Rodriguez Gonzalez, J. Goirigolzarri Artaza, MA. Restrepo Cordoba, I. Garcia Lunar, C. Mitroi, B. Rivero Arribas, E. Gonzalez Lopez, J. Segovia Cubero. Congreso Europeo de Cardiología. Barcelona. 2014.

- **Use of new echocardiographic parameters to predict acute rejection after heart transplantation. A way to reduce the number of endomyocardial biopsias.** V. Monivas Palomero, S. Mingo Santos, I. Garcia Lunar, C. Mitroi, J. Goirigolzarri Artaza, B. Rivero, M. Gomez Bueno, MA. Caverio Gibanel, J. Segovia Cubero, L. Alonso-Pulpon. Congreso Europeo de Cardiología. Barcelona. 2014.

- **Evolution of right ventricular function after cardiac transplantation.** E. Rodriguez Gonzalez, S. Mingo Santos, V. Monivas Palomero, J. Goirigolzarri Artaza, A. Restrepo Cordoba, B. Rivero Alvarez, I. Garcia Lunar, C. Mitroi, M. Gomez-Bueno, J. Segovia Cubero. Congreso Europeo de Cardiología. Barcelona. 2014.

- **Two-dimensional speckle tracking echocardiography in heart trasplant patients: mid-term follow up of right and left ventricular function.** V. Monivas Palomero, S. Mingo Santos, E. Rodriguez Gonzalez, A. Restrepo Cordoba, J. Goirigolzarri Artaza, D. Jimenez Sanchez, B. Rivero Arribas, M. Gomez Bueno, J. Segovia Cubero, L. Alonso Pulpon. Congreso Europeo de Cardiología. Londres 2015.

- **Usefulness of 2D strain parameters to rule out acute rejection after heart transplantation.** D. Jimenez Sanchez, V. Monivas Palomero, J. Goirigolzarri Artaza, S. Mingo Santos, A. Restrepo Cordoba, E. Rodriguez Gonzalez, B. Rivero Arribas, M. Gomez Bueno, I. Sayago Silva1, J. Segovia Cubero. Congreso Europeo de Cardiología. Londres 2015.

- **Validation of 2D strain parameters in the diagnosis of acute rejection after heart transplantation.** J. Goirigolzarri Artaza, S. Mingo Santos, V. Monivas Palomero, D. Jimenez Sanchez, B. Rivero Arribas, E. Rodriguez Gonzalez, A. Restrepo Cordoba, M. Gomez Bueno, J. Segovia Cubero. Congreso Europeo de Cardiología. Londres 2015.

INDICE GENERAL:

1. INTRODUCCIÓN.....	19
1.1 Nuestra experiencia: el origen.....	19
1.2 Estado actual del Trasplante cardiaco	21
1.3 Definición del Rechazo del injerto cardiaco y de la vasculopatía.....	26
1.4 Biopsia endomiocárdica	30
1.5 Papel de la ecocardiografía en el seguimiento del corazón trasplantado	31
1.5.1 Recomendaciones para la ecocardiografía convencional	31
1.5.2 Morfología y función de las cámaras cardiacas	33
1.6 Nuevas herramientas ecocardiográficas: Deformación miocárdica	40
1.6.1 Parámetros de deformación miocárdica	40
1.6.2 Valores de referencia strain global longitudinal ventrículo izquierdo por DTI en pacientes TC.....	51
1.6.3 Valores de referencia strain global longitudinal ventrículo izquierdo por STE en pacientes TC.....	52
1.7 Función sistólica de ventrículo derecho	59
1.7.1 Parámetros convencionales de función ventricular derecha.....	59
1.7.2 Valores de referencia de strain de VD por DTI en pacientes TC.....	67
1.7.3 Valores de referencia de strain de VD por Speckle-tracking en pacientes TC.....	68
1.8 Ecocardiograma en el Rechazo Agudo	70
1.8.1 Recomendaciones para el ecocardiograma en el RA	71
1.8.2 Parámetros convencionales por modo M y 2D	73
1.8.3 Doppler pulsado	73
1.8.4 Doppler Tisular	75
1.8.5 Parámetros de deformación miocárdica derivados del DTI	80
1.8.6 Speckle tracking	83
2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS.....	92
2.1 Hipótesis del estudio	92
2.2 Objetivos	93
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	94
3.1 Protocolo para el objetivo 1	96
3.2 Protocolo para el objetivo 2	103
4. RESULTADOS.....	110
4.1 Resultados obtenidos para el objetivo 1	110
4.1.1 Población de estudio.....	110
4.1.2 Datos ecocardiográficos	111

4.1.3 Parámetros del ventrículo izquierdo.....	111
4.1.4 Parámetros del ventrículo derecho	113
4.1.5 Función diastólica	117
4.2 Resultados obtenidos para el objetivo 2	120
4.2.1 Población de estudio.....	120
4.2.2 Análisis ecocardiográfico	121
4.2.3 Seguridad del nuevo protocolo ecocardiográfico con STE	129
5. DISCUSION	134
5.1 Evolución de los parámetros ecocardiográficos los primeros 2 años post-TC.....	134
5.1.1 Función ventricular izquierda.....	134
5.1.2 Función ventricular derecha.	137
5.1.3 Función diastólica	141
5.2 Utilidad de los parámetros ecocardiográficos en el diagnóstico del RA.....	142
5.2.1 Parámetros convencionales	142
5.2.2 Parámetros de deformación de VI.....	143
5.2.3 Parámetros de deformación de VD	148
5.2.4 Aportaciones relevantes de nuestro estudio	149
5.2.5 Efectos tras modificar el protocolo seguimiento RA	151
5.3 Nuevos métodos para el diagnóstico del RA.....	153
5.4 Direcciones futuras.....	156
5.5 LIMITACIONES	157
6. CONCLUSIONES	159
7. RESUMEN.....	161
8. ANEXOS.....	166
8.1 Protocolo de ecocardiograma	166
9. BIBLIOGRAFIA.....	176

INDICE DE FIGURAS:

Figura 1. Evolución del número de trasplantes según el registro ISHLT ⁵	21
Figura 2. Número anual de TC total en España (1984-2015) y por grupos de edad, según RETC ⁶	22
Figura 3. Curva de supervivencia Kaplan–Meier Registro Internacional según el periodo de TC ⁵	23
Figura 4. Curva de supervivencia de toda la serie nacional según el período de TC ⁶	24
Figura 5. Evolución del número de TC en el Hospital Puerta de Hierro Majadahonda	25
Figura 6. Curva de supervivencia global de la serie de TC en el Hospital Puerta de Hierro Majadahonda	26
Figura 7. Tipos de Rechazo en pacientes trasplantados cardiacos	27
Figura 8. Clasificación de la ISLHT del grado de rechazo agudo celular	28
Figura 9. Microfotografías de muestras de biopsias endomiocárdicas con distintos grados de rechazo agudo	29
Figura 10. Métodos ecocardiográficos avanzados para el seguimiento del corazón trasplantado. Modificado referencia ¹⁶	32
Figura 11. Técnica biauricular clásica	33
Figura 12. Ecocardiograma en TC con técnica biauricular	34
Figura 13. Tipos de técnicas quirúrgicas	35
Figura 14. Doppler color y continuo de insuficiencia tricúspide	36
Figura 15. Doppler pulsado en primer ecocardiograma control post-TC	38
Figura 16. Derrame pericárdico en un paciente con RA	39
Figura 17. Representación de la fórmula del strain	40
Figura 18. Determinación del strain miocárdico determinados por DTI color	44
Figura 19. Seguimiento de los puntos brillantes a lo largo del ciclo cardiaco, fundamento del STE. Modificado referencia ³⁷	45
Figura 20. Utilidad del STE en múltiples escenarios. Modificado referencia ³⁸	46
Figura 21. Diferentes componentes de la deformación miocárdica medidos por STE. Modificado referencia ³⁷	47
Figura 22. Curva de strain longitudinal con una selección de valores de strain y tiempos clínicamente relevantes	49
Figura 23. Imagen representativa del strain longitudinal, circunferencial y radial	50
Figura 24. Valores de strain VI por técnica DTI. Modificado referencia ⁵¹	51
Figura 25. GLS mediante STE en TC respecto a controles. Modificado referencia ⁵³	53

Figura 26. Parámetros de función ventricular izquierda a los 10 años post-TC. Modificado referencia ⁵⁴	54
Figura 27. Parámetros de función VI en TC a largo plazo. Modificado referencia ⁵⁵	55
Figura 28. Parámetros de deformación medidos mediante STE. Modificado referencia ⁵⁶	56
Figura 29. Valores de SGL durante el seguimiento. Modificado referencia ⁵⁷	56
Figura 30. GLS presentado en modelo “bull eye” de 17 segmentos.	58
Figura 31. Valores de GLS en grupo control de TC durante el primer año post-TC. Modificado referencia ⁶¹	59
Figura 32. Distribución de valores individuales y medios de FAC, TAPSE y onda S de individuos normales (NG) y con patología (PG).....	62
Figura 33. Evolución de TAPSE después del TC. Modificado referencia ⁵⁷	63
Figura 34. Parámetros convencionales y 3D de aurícula y ventrículo derecho. Modificado referencia ⁷²	64
Figura 35. Comparación de los parámetros de función VD medidos por ETE en pacientes CAGB post-CBP respecto a TC. Modificado referencia ⁷⁴	65
Figura 36. Parámetros ecocardiográficos de función de VD en distintas cohortes quirúrgicas. Modificado referencia ⁷⁵	67
Figura 37. Valores de strain de ventrículo derecho por DTI en TC. Modificado referencia ⁵¹ ...	68
Figura 38. Modelo de GLS de ventrículo izquierdo (17 segmentos) y ventrículo derecho (6 segmentos).....	69
Figura 39. Indicaciones de la BEM según la Conferencia de Consenso de Grupos españoles de Trasplante Cardiaco	71
Figura 40. Recomendaciones para la realización de ecocardiograma según Asociación Europea de Imagen Cardiovascular y del Departamento de Imagen Cardiovascular de la Sociedad Brasileña de Cardiología 2015	72
Figura 41. Estudio ecocardiográfico de un paciente con datos de rechazo agudo por parámetros clásicos a los 60 días del trasplante.	74
Figura 42. Valor diagnóstico del Doppler tisular para la detección de RA después del TC. Modificado referencia ⁷⁹	76
Figura 43. Evaluación por DTI pulsado del movimiento del segmento basal de la pared posterior. Modificado referencia ⁸⁸	77
Figura 44. Valores de S, E, VPP y VPN por DTI. Modificado referencia ⁸⁸	78
Figura 45. Utilidad de la A por DTI para el diagnóstico de RA. Modificado referencia ⁸⁴	79
Figura 46. Valores de strain longitudinal por DTI. Modificado referencia ⁹⁷	81
Figura 47. Hallazgos encontrados en BEM y curvas de strain por DTI. Modificado referencia ⁹⁸	82

Figura 48. Valor diagnóstico de los parámetros de deformación para la detección de rechazo en el TC. Modificado referencia ⁷⁹	84
Figura 49. Strain radial por DTI en isoinjertos respecto aloinjertos. Modificado referencia ¹⁰¹ ..	85
Figura 50. Parámetros ecocardiográficos de torsión ligados al RA. Modificado referencia ¹⁰² ..	86
Figura 51. Imágenes representativas de análisis de strain longitudinal por STE. Modificado referencia ¹⁰³	87
Figura 52. Variables ecocardiográficas por STE según el grado de rechazo agudo. Modificado referencia ⁵⁶	88
Figura 53. Parámetros ecocardiográficos derivados de STE en pacientes TC > 30 días. Modificado referencia ¹⁰⁴	89
Figura 54. Evaluación seriada de la función del injerto después de RA 2R. Modificado referencia ¹⁰⁴	89
Figura 55. Análisis curvas strain con STE por técnica VVI. Modificado referencia ⁶¹	90
Figura 56. Strain miocárdico durante el curso del RA. Modificado referencia ⁶¹	90
Figura 57. Strain miocárdico con RA moderado vs leve. Modificado referencia ⁶¹	91
Figura 58. Protocolo de inmunosupresión.....	95
Figura 59. Recomendaciones de las Guías Americanas 2015 para la evaluación del tamaño de VD. Modificado referencia ⁴⁵	98
Figura 60. GLS VI obtenido a través del Qlab 7.0 según modelo de 12 segmentos del VI.....	100
Figura 61. GLS VD obtenido a través del Qlab 7.0 según modelo de 6 segmentos del VD.....	101
Figura 62. Técnica para la biopsia endomiocárdica	107
Figura 63. Tipos de RA y actitud terapéutica.....	108
Figura 64. Nomenclatura recomendada por la ISHLT para la vasculopatía del injerto ¹⁰⁸	109
Figura 65. Evolución del Strain longitudinal VI y VD a los 2 años post-TC.....	112
Figura 66. Evolución de la función de VI por Speckle-tracking después del TC	113
Figura 67. Evolución de los parámetros de función longitudinal derecha a los 2 años post-TC	115
Figura 68. Evolución de las medidas de función longitudinal VD en un paciente TC	115
Figura 69. Análisis de Blan-Altman para la variabilidad inter e intraobservador	117
Figura 70. Evolución de los parámetros diastólicos por DTI a los 2 años post-TC	119
Figura 71. Evolución de los parámetros basales (día 7) y a los 50 días de un paciente TC	119
Figura 72. Ejemplo representativo de la evolución de parámetros del DTI en un paciente TC con RA	122
Figura 73. Gráfico representativo en el eje x los distintos grados de RA y en eje y strain global longitudinal de VI (A) y strain longitudinal de la pared libre de VD (B)	124
Figura 74. Curvas ROC para el strain global del VI y strain longitudinal de la pared libre de VD	126

Figura 75. Imágenes representativas de las curvas de strain de una paciente del estudio	128
Figura 76. Evolución de los parámetros de strain de VI y pared libre VD en una paciente TC (corresponde con las imágenes ecocardiográficas presentadas en la figura anterior)	129
Figura 77. Curva de supervivencia Kaplan-Meier	132
Figura 78. Gráfico de Barras mortalidad en el primer año de seguimiento según grupos	133

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Cronograma 1 representativo del protocolo de estudio para establecer valores de referencia por STE en pacientes TC a 24 meses	97
Tabla 2. Cronograma 2 que representa el protocolo de seguimiento de rechazo agudo el primer año post-TC.....	104
Tabla 3. Características basales clínicas de los receptores de TC y controles.	110
Tabla 4. Evolución de los parámetros de función ventricular izquierda a los 2 años post-TC.	112
Tabla 5. Evolución de los parámetros de función ventricular derecha a los 2 años post-TC....	114
Tabla 6. Evolución de los parámetros diastólicos a los 2 años post-TC.	118
Tabla 7. Número de BEM realizadas y grados de RA durante el seguimiento	120
Tabla 8. Parámetros ecocardiográficos y su relación con el RA en el análisis univariante.	123
Tabla 9. Análisis de regresión logística binaria	125
Tabla 10. Puntos de corte de las variables relacionadas con el diagnóstico de $RA \geq 2R$ y su sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo, valor predictivo positivo y accuracy....	127
Tabla 11. Características basales de los grupos 1 y 2	131

ABREVIATURAS

A' onda diastólica tardía por DTI
BEM biopsia endomiocárdica
E' onda diastólica precoz por DTI
EVI enfermedad vascular del injerto
DTI Doppler tisular
FEVI fracción de eyección de ventrículo izquierdo
FAC área de acortamiento fraccional
GLS strain longitudinal global
IVUS ecografía intracoronaria
RA rechazo agudo
S' onda sistólica del anillo tricúspide por DTI
SL strain longitudinal
SR strain rate
STE Speckle-tracking
TAPSE excursión anular del anillo tricúspide
TC trasplante cardiaco
TDE tiempo de deceleración onda E
TP trasplante pulmonar
TRVI tiempo de relajación isovolumétrica
VI ventrículo izquierdo
VD ventrículo derecho

1. INTRODUCCIÓN.

1.1 Nuestra experiencia: el origen.

En el contexto de una amplia experiencia clínica en la atención a pacientes trasplantados cardiacos, surgió el interés de la sección de Imagen cardiaca y Trasplante cardiaco del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda por la utilidad de las técnicas de imagen cardiaca avanzada para el seguimiento de pacientes trasplantados cardiacos (TC) así como para el diagnóstico del rechazo agudo (RA).^{1,2}

De forma coordinada con las unidades de trasplante cardiaco, hemodinámica así como el servicio de Anatomía Patológica, se ha llevado a cabo un proyecto conjunto de seguimiento del rechazo agudo, que ha sido publicado recientemente.²

Más concretamente, el RA ha sido motivo de publicaciones por este grupo en relación a la aproximación al estudio de dicha entidad, el empleo de técnicas de imagen para su diagnóstico, la repercusión de la afectación cardíaca, así como la importancia de un enfoque multidisciplinar.³

En cuanto a las técnicas de imagen, el papel del Speckle-tracking (STE) en esta entidad surgió a partir del análisis inicial en otras patologías frecuentes como son la Miocardiopatía hipertrófica y la Miocardiopatía dilatada, con un buen número de pacientes remitidos para la valoración diagnóstica y pronóstica en nuestro centro.

Asimismo cabe destacar que a partir del año 2008, se incorporó al laboratorio de imagen cardiaca una nueva técnica de imagen denominada Speckle-tracking, las Dras. Moñivas y Mingo con una formación más específica en imagen cardíaca y concretamente en esta técnica son pioneras de la misma a nivel nacional en el momento actual.

Hasta hace poco tiempo, la mayoría de las publicaciones sobre rechazo agudo eran derivadas de parámetros clásicos ecocardiográficos y derivadas del doppler pulsado y el

doppler tisular (DTI). Sin embargo, de forma progresiva primero en animales y posteriormente en humanos la técnica de Speckle-tracking se ha consolidado en la valoración del RA de pacientes TC, traducándose este hecho en un aumento de interés creciente de nuestros clínicos en el desarrollo de una técnica barata, inocua y no invasiva.

La insuficiencia cardiaca en fase avanzada es una de las principales causas de morbimortalidad en la actualidad, y el trasplante cardiaco es el tratamiento óptimo de estos pacientes.

Debido a la mayor esperanza de vida de la población general y el manejo más eficaz de la insuficiencia cardiaca, existe un número creciente de pacientes con cardiopatía que llegan a fases muy avanzadas de su enfermedad. Esto ha determinado un incremento del número de posibles candidatos a TC.

Durante la última década han existido avances en la selección de receptores, la selección de los donantes, así como en el manejo postoperatorio. A pesar de que de forma progresiva se han obtenido mejores resultados, el trasplante cardiaco sigue siendo una técnica compleja en la que intervienen multitud de variables.

El TC conlleva potenciales complicaciones, es importante el diagnóstico precoz de las mismas para un manejo correcto en el seguimiento. Entre ellas destaca el rechazo agudo, una complicación frecuente en la fase precoz post-TC que supone una causa importante de mortalidad. El gold standard para la detección del RA ha sido la biopsia endomiocárdica (BEM), que se realiza de forma protocolizada y periódica durante el primer año post-TC. Se trata de un procedimiento invasivo, no exento de complicaciones, costoso y que empeora la calidad de vida de los pacientes TC.⁴ Por ello existen en la literatura numerosos estudios dedicados a investigar el empleo de técnicas no invasivas

que puedan guiar y potencialmente limitar el número de biopsias durante el seguimiento. Dentro de estas por su inmediatez y bajo coste ha destacado la ecocardiografía.

1.2 Estado actual del Trasplante cardiaco

Según los últimos datos publicados por el registro de la *International Society for Heart and Lung Trasplantation* (ISHLT) durante 2014 se realizaron un total de 4746 TC (incluyendo 4157 en adultos y excluyendo el trasplante cardiopulmonar combinado) en 268 centros y reportados a la ISHLT.⁵ En la figura 1 se muestra la evolución en el número de trasplantes realizados según la ISHLT. Después de un descenso gradual entre 1993 y 2004, el volumen de TC reportado a la ISHLT se ha incrementado de nuevo fundamentalmente en los últimos años, tanto en Norte América como especialmente en otras regiones diferentes de Norte América o Europa. El número de datos y centros reportadores se ha incrementado en los últimos años, por ello el incremento de volumen representa una mezcla entre un mayor aporte de información, así como aumento absoluto del volumen de TC.

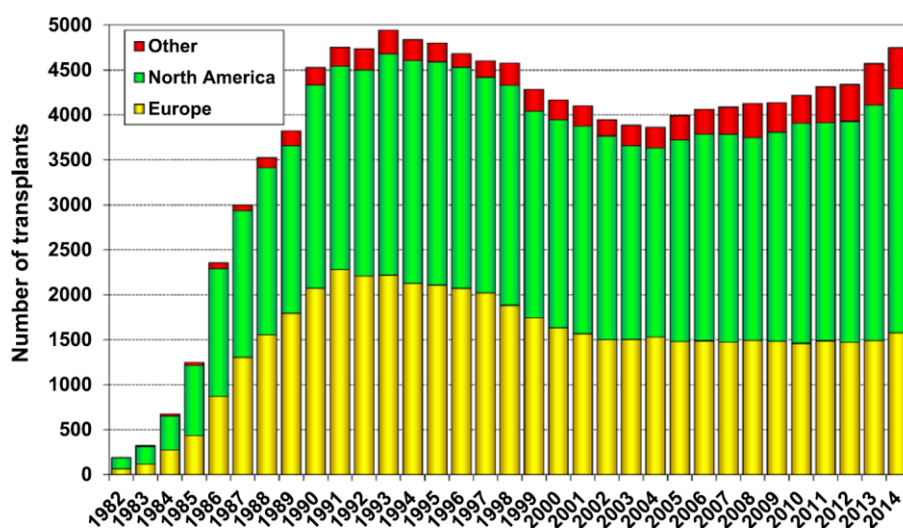


Figura 1. Evolución del número de trasplantes según el registro ISHLT⁵

En la actualidad la serie nacional consta de 7588 procedimientos desde 1984 hasta julio 2016. De los 19 centros que aportan datos al Registro Español de trasplante cardiaco (RECT), actualmente permanecen activos 18. La figura 2 muestra la evolución de los TC realizados en España, mostrando una evolución paralela a la del registro internacional.⁶

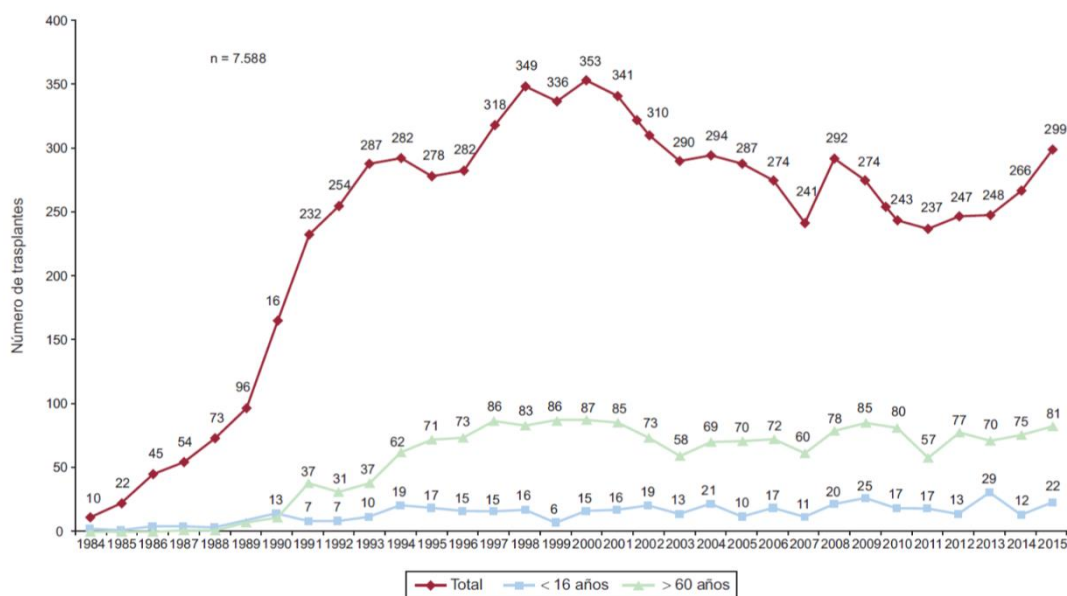


Figura 2. Número anual de TC total en España (1984-2015) y por grupos de edad, según RETC ⁶

En 2015 se observa un cierto repunte del trasplante urgente respecto a 2014, pues alcanza prácticamente la mitad de los procedimientos. Se mantiene la tendencia a la realización de trasplante urgente por encima del 40% desde 2013. Se confirma en 2015 la extensión del uso de dispositivos de asistencia ventricular pretrasplante detectada desde 2009.

Supervivencia tras el trasplante

La supervivencia de los pacientes según el Registro internacional es del 81% en el primer año y 69% a los 5 años, con una mediana de supervivencia de 10.7 años y una mediana de supervivencia condicionada a superar el primer año de 13.7 años. La supervivencia en

receptores adultos, fundamentalmente a corto plazo, ha ido aumentando a lo largo del tiempo.

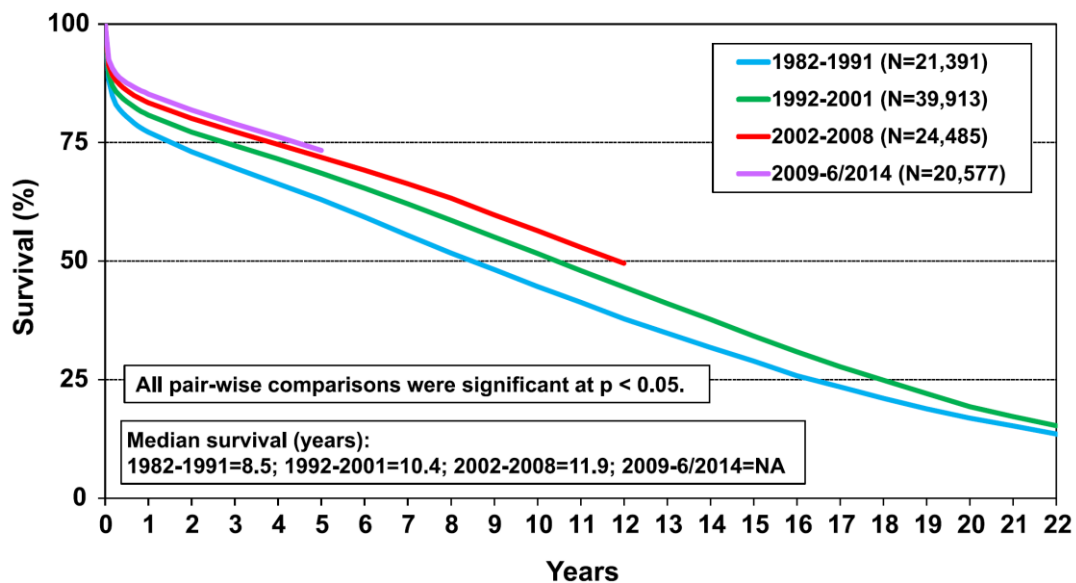


Figura 3. Curva de supervivencia Kaplan–Meier Registro Internacional según el periodo de TC ⁵

La supervivencia actuarial en el conjunto de la serie nacional a 1, 5, 10, 15 y 20 años se resume en la figura 4. Esto supone una mortalidad promedio de aproximadamente un 2–3% anual después del primer año tras el trasplante, con una mediana de supervivencia de 11.1 años. La mediana de supervivencia condicionada a sobrevivir el primer año de trasplante es de 15.1 años.

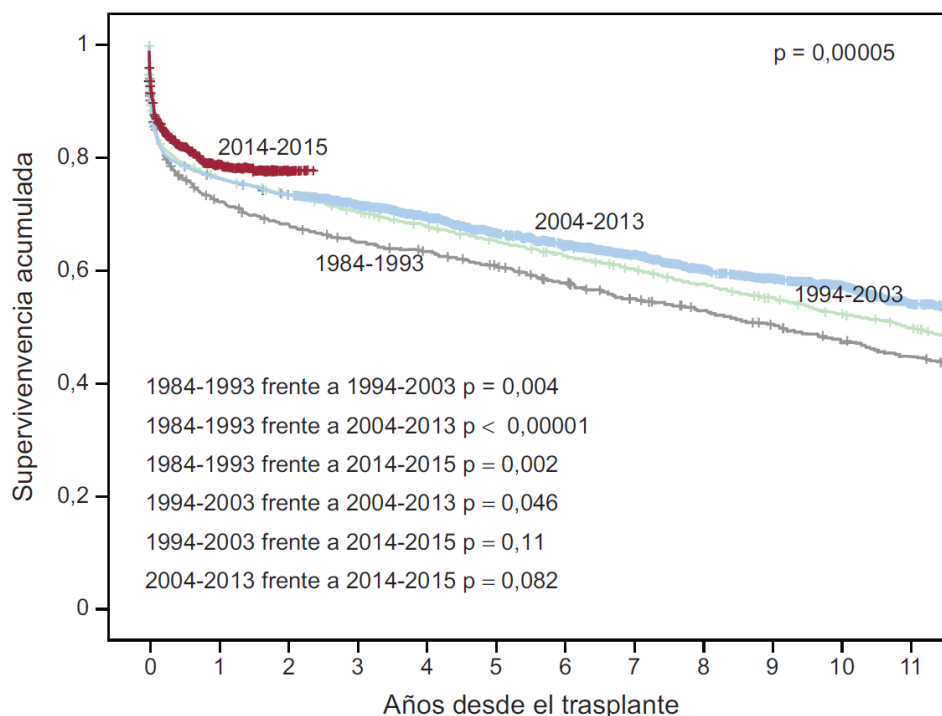


Figura 4. Curva de supervivencia de toda la serie nacional según el período de TC ⁶

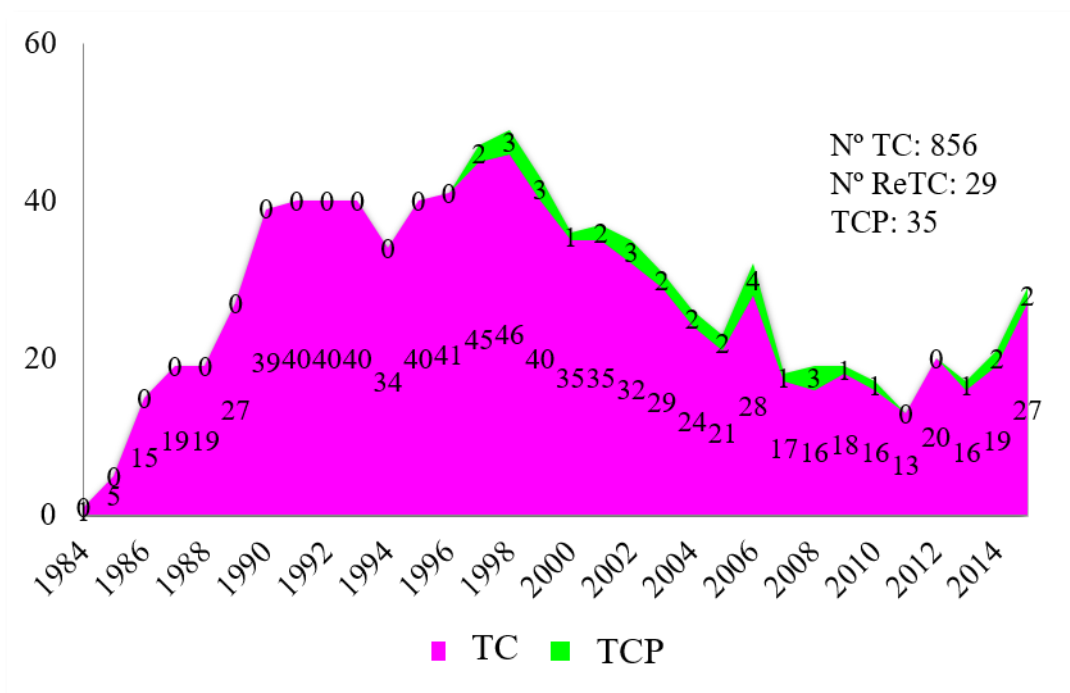
Los resultados en términos de supervivencia han ido mejorando a lo largo de la serie histórica. Con respecto a la década 1984-1993, hay diferencias altamente significativas con las demás décadas y con el periodo 2014-2015. Respecto a la primera década, se produce una mejora de la supervivencia al primer año en las siguientes 2 décadas. Además, en los años 2014 y 2015 se detecta una mejora adicional de la supervivencia a 1 año cercana al 80%. La mejora de la supervivencia en la década 2004-2013 respecto a 1994-2014 se observa a más largo plazo (a partir del segundo año tras el TC).

Tanto las cifras como las tendencias son prácticamente superponibles a las publicadas en el registro de la Sociedad Internacional de Trasplante Cardíaco y para el período comprendido entre 1982 y 2013.

En la población total, la causa de muerte más frecuente es la enfermedad vascular del injerto/muerte súbita (18,7%), seguida de las infecciones (17,1%), el fallo primario del injerto (13,6%) y las neoplasias (13,1%). En el primer mes tras el trasplante, casi el 50%

de los fallecimientos se producen por fallo primario del injerto. Después del primer mes y hasta cumplir el primer año, el rechazo agudo (15,3%) y, sobre todo las infecciones (36,6%) son la principal causa de muerte. Después del primer año, la causa mayoritaria es las distintas manifestaciones de la enfermedad vascular del injerto (30,2%) y los tumores (22,0%).

En el Hospital Puerta Hierro Majadahonda el primer trasplante cardiaco se llevó a cabo en 1984. Desde entonces y hasta el 31 de diciembre 2016, se han realizado un total de 873 TC. La evolución del número de trasplantes realizados queda reflejada en la figura 5.



TC: trasplante cardiaco, TCP: trasplante cardiopulmonar, ReTC: retrasplante cardiaco

Figura 5. Evolución del número de TC en el Hospital Puerta de Hierro Majadahonda

La mediana de supervivencia del global de la serie es de 11,8 años. La supervivencia a 1, 5 y 10 años es del 75%, 65% y 54% respectivamente (figura 6).

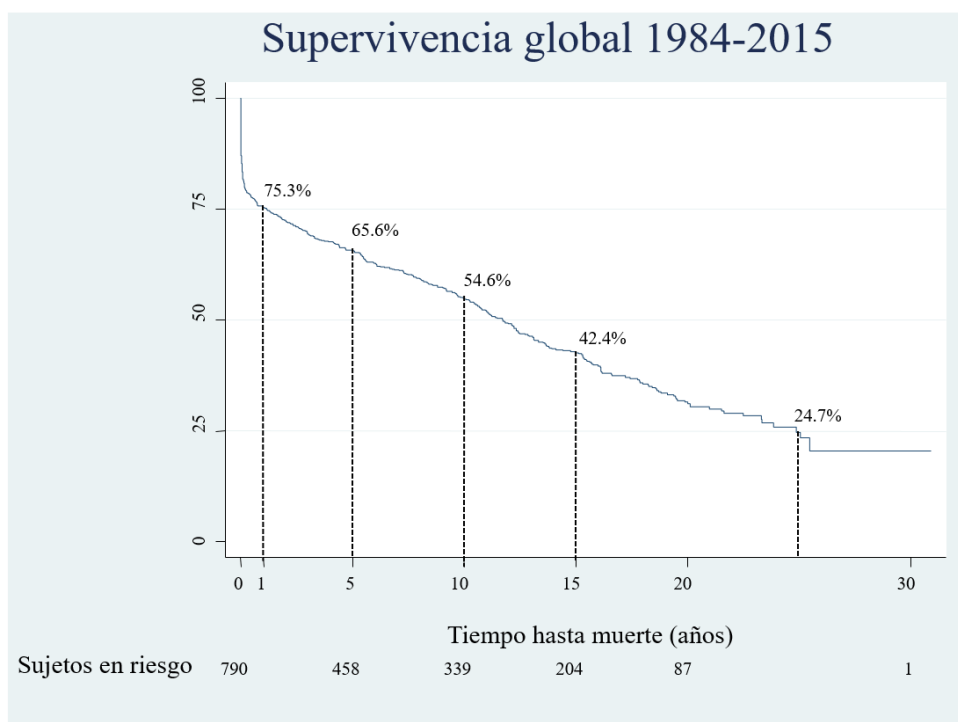


Figura 6. Curva de supervivencia global de la serie de TC en el Hospital Puerta de Hierro Majadahonda

1.3 Definición del Rechazo del injerto cardiaco y de la vasculopatía

El RA engloba una repuesta mediada por células y anticuerpos que reconocen el corazón trasplantado como no propio. Por criterios histológicos e inmunológicos se reconocen 3 tipos de RA: rechazo hiperagudo, rechazo agudo celular y rechazo humoral (figura 7).

Rechazo Hiperagudo

El rechazo hiperagudo es muy poco frecuente en la actualidad, sucede en los primeros minutos u horas post-TC y se debe a la presencia en el receptor de anticuerpos preformados circulantes dirigidos contra el endotelio vascular del injerto. Los anticuerpos fijan el complemento que produce trombosis intravascular con oclusión de los vasos. Se produce inflamación, isquemia y necrosis miocárdica que normalmente cursa de forma fulminante.

RECHAZO EN EL TRASPLANTE CARDIACO

Existen cuatro tipos de rechazo:

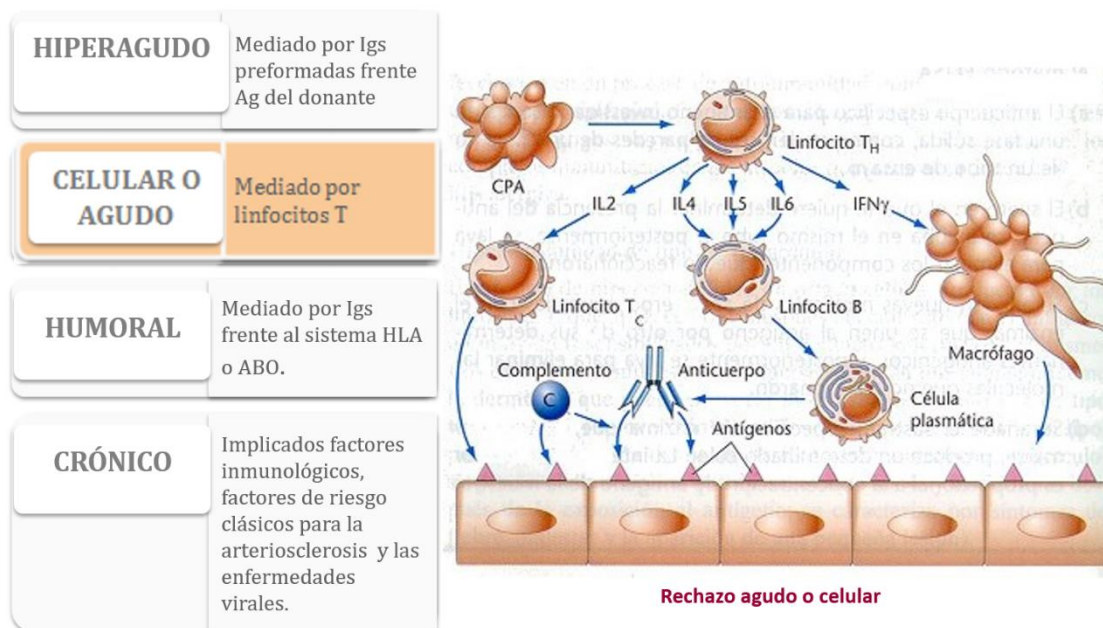


Figura 7. Tipos de Rechazo en pacientes trasplantados cardiacos

Rechazo Agudo

El rechazo celular agudo (RA) es una respuesta inflamatoria que se presenta con más frecuencia entre los 3 y 6 meses tras el TC, solo un tercio de pacientes permanecen libres de RA el primer año post-TC.^{7,8,9}

El RA está asociado con desarrollo de vasculopatía y peor pronóstico a largo plazo.^{7,8}

Histopatológicamente se caracteriza por un infiltrado celular inflamatorio (predominante linfocitos), edema intersticial y necrosis de los miocitos. Debido a que inicialmente es asintomático, el seguimiento regular del rechazo es obligatorio mediante la monitorización del tratamiento inmunosupresor, los datos clínicos, analíticos y en particular, la realización de biopsias endomiocárdicas (BEM), que a día de hoy constituye la técnica de referencia o el “gold standar” para el diagnóstico del RA.

La primera clasificación de rechazo fue adoptada en 1990 y actualizada en 2004 por la Sociedad Internacional de Trasplante Cardíaco y Pulmonar en un intento de simplificarla

y hacerla más útil desde el punto de vista práctico (figura 8).¹⁰ En la nueva clasificación se introdujeron cambios en la nomenclatura de los rechazos más severos.

	1990	2004
Grado 0	Sin rechazo. Miocardio sin lesiones	Sin rechazo. Grado 0R
Grado 1A	Rechazo leve focal. Infiltrado linfocitario focal (perivascular o intersticial) sin miocitólisis, en una o más piezas	Rechazo ligero. Grado 1R
Grado 1B	Rechazo leve multifocal. Leve. Infiltrado linfocitario disperso difuso sin miocitólisis, en una o más piezas	
Grado 2	Rechazo moderado focal. Infiltrado agresivo focal con miocitólisis o distorsión de miocardio. Infiltrado compuesto por linfocitos, linfocitos grandes y a veces eosinófilos	
Grado 3A	Rechazo moderado multifocal. Infiltrados agresivos con miocitólisis multifocal en una o más piezas. Puede haber eosinófilos. Miocardio normal entre los infiltrados.	Rechazo moderado. Grado 2R
Grado 3B	Rechazo moderado-grave. Inflamación agresiva difusa con miocitólisis. Puede haber polimorfonucleares neutrófilos, eosinófilos y hemorragia	Rechazo severo. Grado 3R
Grado 4	Rechazo grave. Inflamación difusa agresiva con miocitólisis, endotelitis y vasculitis, hemorragia, polimorfonucleares neutrófilos y eosinófilos	

Figura 8. Clasificación de la ISLHT del grado de rechazo agudo celular

Desde un punto de vista práctico estas clasificaciones han permitido establecer que el grado de rechazo es el factor fundamental que determina en que momento debe iniciarse el tratamiento de los episodios de RA. Se acepta de forma general que la detección de rechazos ligeros no precisa tratamiento, mientras que los rechazos significativos desde el punto de vista anatomopatológico (grados 3A, 3B y 4 de la clasificación antigua o los 2R y 3R de la clasificación actual) requieren dosis elevadas de corticoides e incluso inmunosupresores en caso de existir compromiso hemodinámico. Esta práctica, a pesar de ser aceptada de forma universal y de constituir la base para el tratamiento del RA, está basada en criterios arbitrarios y respaldada por los resultados obtenidos en la práctica clínica. En base a los resultados anatomopatológicos, no existen estudios randomizados que hayan evaluado distintas estrategias terapéuticas.

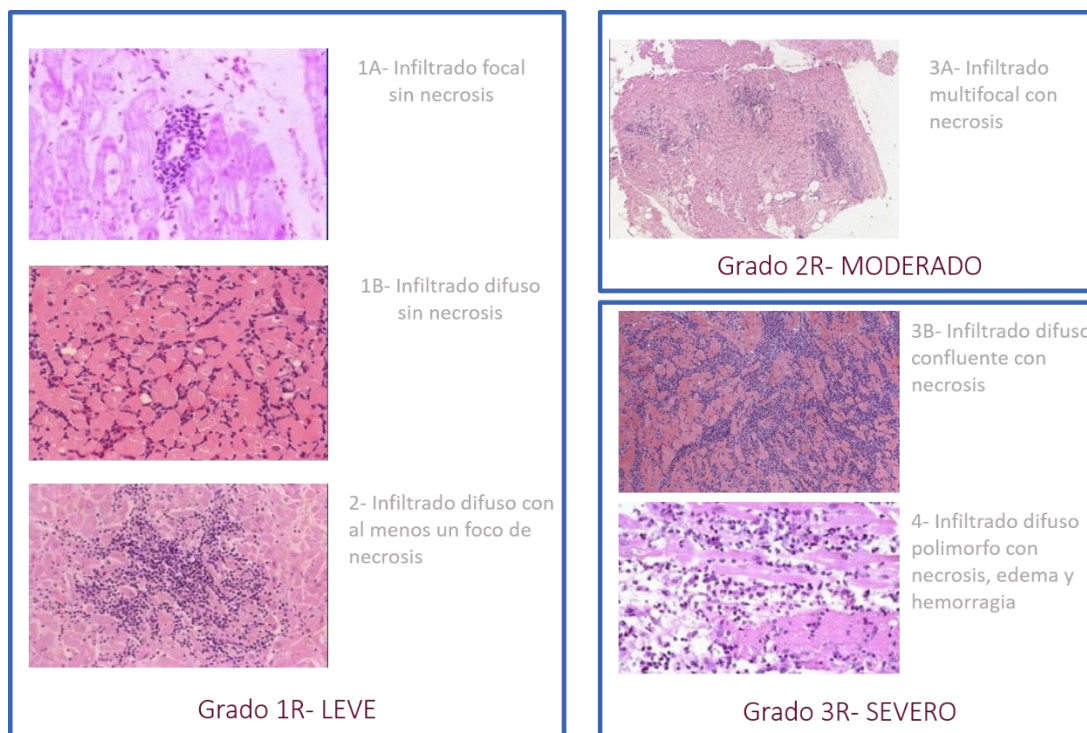


Figura 9. Microfotografías de muestras de biopsias endomiocárdicas con distintos grados de rechazo agudo

Rechazo humoral

El rechazo humoral se produce en la mayor parte de los casos por la presencia de anticuerpos circulantes en el receptor frente a antígenos (HLA)-DR del donante Clase I y Clase II en pacientes presensibilizados. Existe además la posibilidad de que éste se produzca por autoanticuerpos no anti-HLA formados de nuevo tras el trasplante (anti-vimentina, MICA, MICB, miosin, células endoteliales). Se establece como una entidad clínicamente distinta con criterios propios histológicos e inmunopatológicos.

Clásicamente el rechazo humoral se diagnosticaba y trataba en pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción ventricular con ausencia de rechazo celular en la BEM. Hoy en día el diagnóstico está basado en los siguientes pilares: disfunción del injerto, anticuerpos anti-HLA donante específicos (en caso de ausencia valorar realizar anticuerpos no anti-HLA) y hallazgos compatibles en la BEM (histopatológicos, inmunohistoquímicos o de inmunofluorescencia). Los factores de riesgo que se asocian al rechazo humoral son: el sexo femenino, embarazos previos, los pacientes transfundidos antes del TC, portadores

de asistencia ventricular, pacientes con citomegalovirus positivo y aquellos con Ac anti-HLA pretrasplante.

Enfermedad vascular del Injerto

Se caracteriza por criterios diagnósticos angiográficos y aquella que solo es detectable por ecografía intravascular (IVUS). A los 5 años está presente en el 50% de los pacientes TC, pero al año ya existen alteraciones intimaes por IVUS hasta en el 80% de los pacientes TC. Se diferencia en varios aspectos de la enfermedad coronaria nativa. En contraste con las lesiones focales excéntricas de la aterosclerosis, la EVI produce proliferación intimal de las células musculares lisas del vaso como un proceso generalizado. La forma más común es afectación difusa, afectación concéntrica distal y estrechamiento longitudinal produciendo pérdida de vasos distales (lesiones tipo B). La afectación discreta proximal de arterias epicárdicas (lesiones tipo A) con formación de colaterales es menos frecuente. A nivel histológico en estadios iniciales se caracteriza por hiperplasia miointimal difusa. El IVUS es la principal técnica empleada para detectar EVI en estadios precoces y evaluar su progresión angiográfica fundamentalmente en pacientes sin evidencia angiográfica de EVI. La clasificación se basa en 4 estadios I-IV según el grado de hiperplasia intimal (I, II, III, IV según Stanford).

1.4 Biopsia endomiocárdica

De forma tradicional se ha considerado la BEM como el gold standard para la detección precoz del RA tras el TC. Es una técnica universalmente aceptada aunque no se conocen con exactitud su sensibilidad y especificidad. La incidencia de complicaciones es relativamente baja, menor del 0.5% en la mayoría de las series, pero en algunas ocasiones son graves.¹¹ Las complicaciones precoces suelen ser: hemorragias pelvianas (abordaje femoral), disección de la vena cava superior (vena yugular), perforación del ventrículo derecho con taponamiento, reacciones vagales, arritmias y trombosis venosa profunda.¹²

Dentro de las complicaciones tardías debido a la repetición de BEM en el primer año post-TC, la más temida es la aparición tardía de insuficiencia tricúspide severa por rotura de cuerdas durante el procedimiento. La prevalencia según series puede alcanzar hasta el 23%.^{13,14} Desafortunadamente estos pacientes aunque asintomáticos pueden presentar aumento de la mortalidad tardía. La prevención consiste en emplear guías largas que permitan el paso del biotomo con mínimo daño de la válvula tricúspide con contacto mínimo del aparato subvalvular.

1.5 Papel de la ecocardiografía en el seguimiento del corazón trasplantado

1.5.1 Recomendaciones para la ecocardiografía convencional

La ecocardiografía es la primera modalidad de imagen cardíaca empleada para la evaluación de los pacientes TC, ya que proporciona información adecuada sobre la anatomía y función, por este motivo forma parte de las evaluaciones seriadas durante el seguimiento post-TC. Las guías de la ISLHT para los receptores de TC no especifican cuando se deben realizar las evaluaciones seriadas y no recomiendan la ecocardiografía como alternativa a la BEM para la monitorización del RA.¹⁵ Aun así el ecocardiograma es empleado cuando existe un alto índice de sospecha de RA a pesar de hallazgos negativos de la BEM y para monitorizar la función del ventrículo izquierdo (VI) después del RA.

En el periodo postoperatorio inmediato permite el diagnóstico de las complicaciones quirúrgicas y la disfunción precoz del injerto, mientras que a largo plazo los ecocardiogramas seriados son útiles para monitorizar el RA, la EVI y evaluar la presión sistólica pulmonar.

Debido a la falta de evidencia sobre el momento óptimo de realizar los ecocardiogramas la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular y el Departamento de Imagen Cardiovascular de la Sociedad Brasileña de Cardiología recomiendan evaluaciones al

alta, cada 3 meses el primer año post-TC y cada 6 meses durante el segundo año, así como siempre que existan signos o síntomas de disfunción del injerto, tomando como estudio basal el de los 6 meses para comparaciones posteriores.¹⁶

El corazón del donante es de tamaño normal, por lo que puede ser más pequeño que el corazón del receptor, por lo tanto está localizado más medial en el mediastino con tendencia a la rotación horaria. Debido a este desplazamiento las vistas ecocardiográficas en ocasiones son obtenidas de planos ecocardiográficos no estándar con variabilidad entre pacientes. El protocolo debe incluir imágenes estándar ecocardiográficas bidimensionales así como de doppler espectral y doppler color. En caso de anomalías de la función del injerto se deben incluir vistas adicionales. En todos los estudios se debe medir el tamaño de las cuatro cámaras cardiacas, así como de los grandes vasos, función de VI y VD, evaluación de la función valvular, medida de la presión sistólica pulmonar así como describir el pericardio. La Asociación de Imagen Cardiovascular y Departamento de Imagen Cardiovascular de la Sociedad Brasileña de Cardiología recomienda que para poder contestar a aspectos clínicos específicos y aumentar la sensibilidad para detectar cambios morfológicos y funcionales, en los laboratorios de imagen cardiaca deben existir expertos en técnicas avanzadas (figura 10).

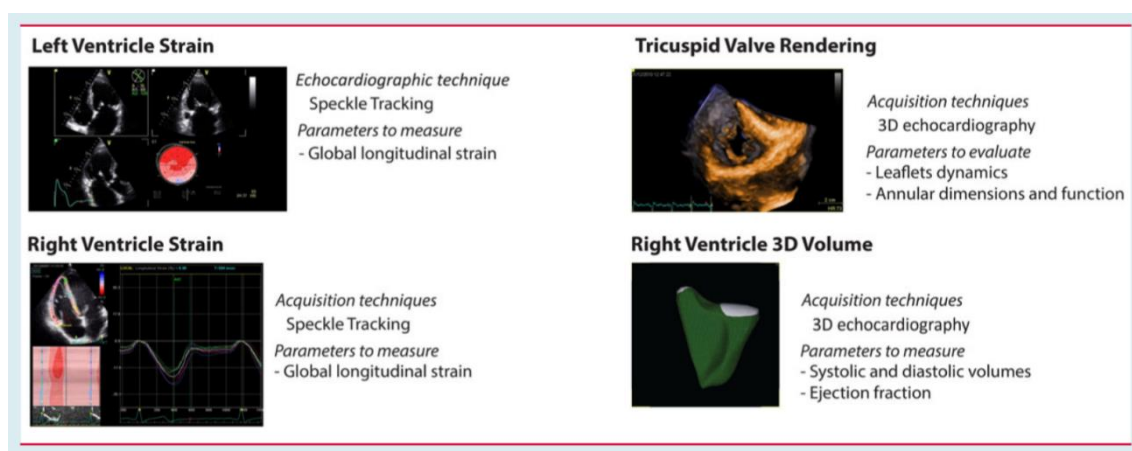


Figura 10. Métodos ecocardiográficos avanzados para el seguimiento del corazón trasplantado. Modificado referencia ¹⁶

1.5.2 Morfología y función de las cámaras cardíacas

La interpretación adecuada de los hallazgos ecocardiográficos requiere un extenso conocimiento de las características anatómicas y funcionales específicas del corazón trasplantado, así como de los cambios evolutivos característicos del injerto en las fases iniciales post-TC.

1.5.2.1 Aurículas

Tradicionalmente se emplea la técnica biauricular desarrollada por Lower y Shunway con anastomosis entre la aurícula residual y la del donante, la apariencia ecocardiográfica es de aurícula única (figura 11).

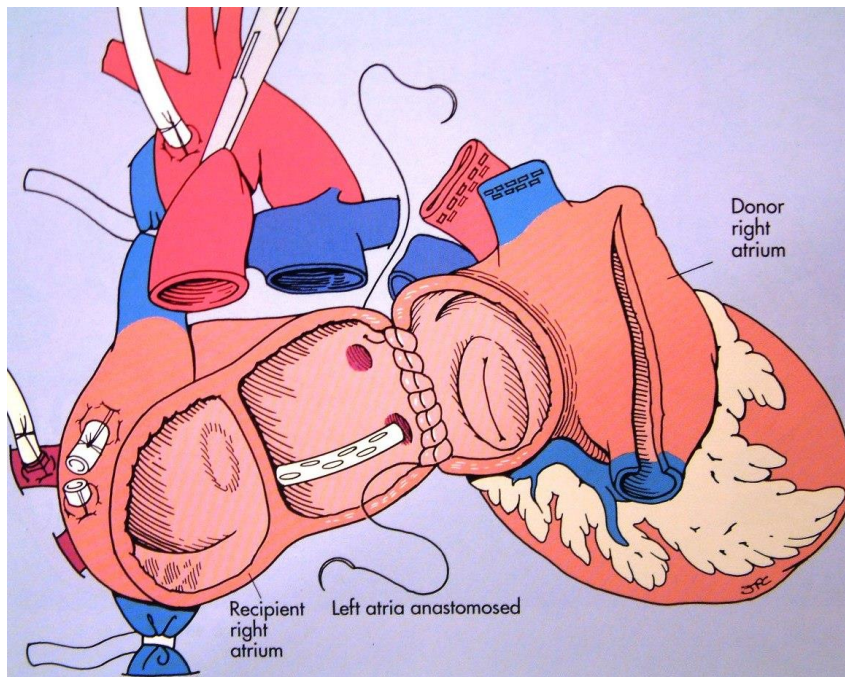


Figura 11. Técnica biauricular clásica

Las aurículas del corazón trasplantado se caracterizan por su dilatación, aumento del diámetro longitudinal y la existencia de imágenes ecodensas a nivel de la pared medio auricular en el plano de cuatro cámaras, que se corresponden con las suturas, pueden visualizarse como un anillo, adoptando la aurícula la morfología de reloj de arena o muñeco de nieve en eje largo (figura 12). Esta técnica produce una hemodinámica

subóptima con mayor grado de insuficiencia mitral y tricúspide, alteración de las presiones de llenado así como predisposición a la formación de trombos.



Figura 12. Ecocardiograma en TC con técnica biauricular

A. Plano paraesternal eje largo. B Plano apical 4 cámaras. Permite la visualización de las suturas a nivel medioauricular de aurículas receptora y donante.

Como alternativa, existe la técnica bicava en la cual gran parte de las aurículas del receptor son escindidas preservándose un pequeño casquete de aurícula derecha y zona pequeña de aurícula izquierda donde están las venas pulmonares (figura 13). Esta técnica preserva la morfología auricular, sin aumento en el sentido longitudinal.¹⁷

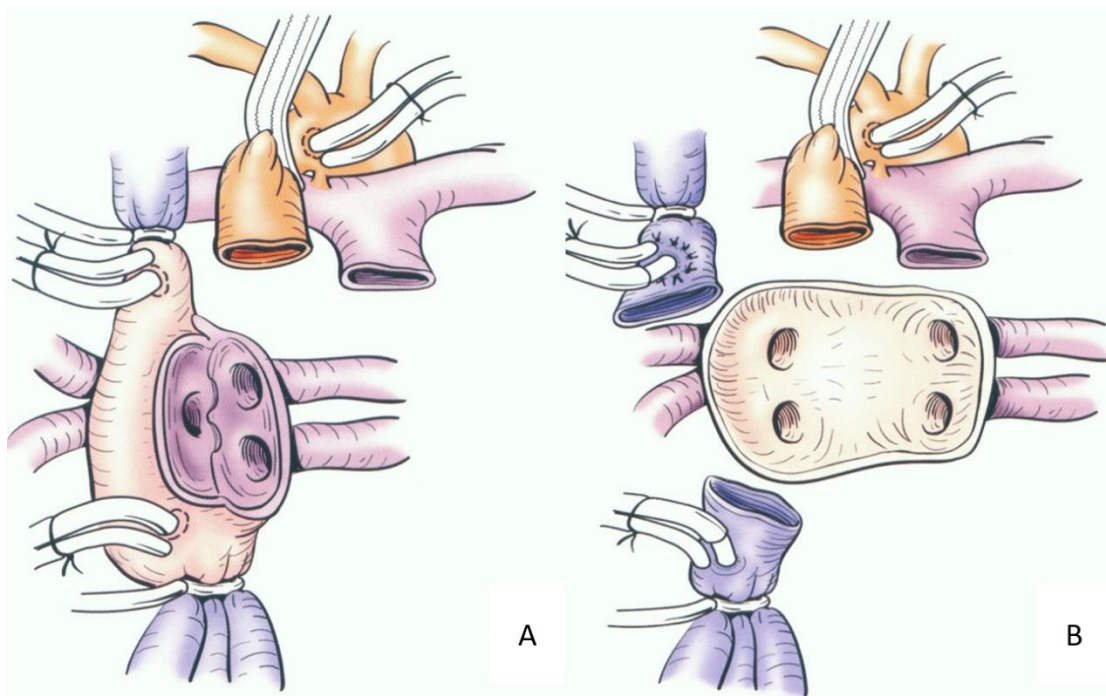


Figura 13. Tipos de técnicas quirúrgicas

A: Técnica biauricular clásica. B: Técnica bicava.

Muchos estudios han documentado la superioridad de la técnica bicava a corto plazo. Un metaanálisis reciente de 41 estudios encontró beneficio con esta técnica en la presión auricular, la insuficiencia tricúspide y la mortalidad perioperatoria, sin embargo en la serie más larga de 11.931 pacientes, no se encontraron diferencias entre ambas técnicas en mortalidad a 1 año y 3 años.^{18,19}

1.5.2.2 Masa ventricular

Después del TC existe un aumento del grosor de la pared y de la masa del VI probablemente por el infiltrado de células inflamatorias y edema del injerto. El grosor se suele recuperar en 3 meses por la reabsorción de edema.²⁰ A largo plazo la reaparición de hipertrofia ventricular puede ser debida a diversas causas como la hipertensión, la taquicardia, episodios repetidos de RA o a inmunosupresores como la ciclosporina.²¹ Generalmente en el TC no complicado las dimensiones permanecen estables según reflejó un estudio de TC con 10-15 años de seguimiento.²²

1.5.2.3 Enfermedad valvular

Es bastante común la presencia inmediata post-TC, declinando su prevalencia con el tiempo (figura 14).²³ En 1994 Cladellas et al en 31 pacientes TC con técnica biatrial, encontraron un 55% de insuficiencia tricúspide en el postoperatorio inmediato que se redujo al 11% a los 3 meses, igualmente la presencia de insuficiencia mitral moderada se redujo del 30 al 3% en el mismo periodo.²⁴ En el mismo sentido Bhatia et al encontraron una prevalencia del 67% de insuficiencia tricúspide en el primer día postoperatorio y del 36% al año post-TC.²⁵

La insuficiencia tricúspide de aparición precoz generalmente se produce en receptores con hipertensión pulmonar previa con aumento de las resistencias vasculares, siendo de mayor grado en caso de emplear la técnica biauricular. Generalmente se resuelve al mes tras el descenso de la presión pulmonar.²⁵ Su aparición posterior puede ser producida por el traumatismo repetido sobre las valvas y el aparato subvalvular tricúspide secundario a las BEM. Independientemente de la causa se ha relacionado con el desarrollo de síntomas de insuficiencia cardiaca derecha, reducción de la clase funcional, alteración de la función renal y aumento de la mortalidad.²⁶

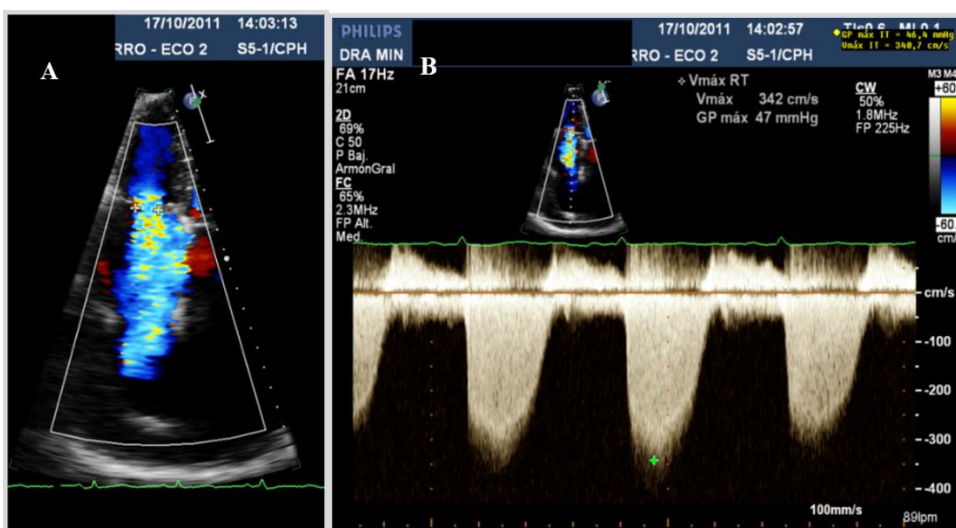


Figura 14. Doppler color y continuo de insuficiencia tricúspide

A Plano apical 4C con doppler color en paciente TC con insuficiencia tricúspide moderada. B Doppler continuo de la insuficiencia tricúspide.

1.5.2.4 Ventrículo derecho

La elevada prevalencia de insuficiencia tricúspide hace fundamental la evaluación del funcionamiento del ventrículo derecho (VD). Cuando están elevadas las resistencias vasculares pulmonares del receptor puede aparecer fallo ventricular derecho agudo, que es una causa frecuente de mortalidad precoz. El ventrículo derecho normal del donante puede no ser capaz de superar las resistencias pulmonares elevadas, por lo que es normal cierto grado de insuficiencia pulmonar y tricúspide en el post-TC inmediato. Esto puede empeorar si el tiempo de isquemia es prolongado o si el corazón donante es más pequeño que el receptor. El tratamiento incluye dispositivos de asistencia ventricular, prostaglandinas y óxido nítrico inhalado. El seguimiento con ecocardiograma transtorácico y transesofágico es fundamental para el diagnóstico de la disfunción ventricular derecha, así como para indicación de una posible asistencia ventricular derecha y su posterior retirada. La hipertensión pulmonar mejora hasta valores normales en las semanas o meses después del TC. Existe una dilatación precoz del VD post-TC, aunque los cambios hemodinámicos comienzan a mejorar pasado un mes del TC y su evolución es paralela a la resolución de la hipertensión pulmonar y la sobrecarga de volumen.²⁵

1.5.2.5 Función diastólica

Inicialmente el corazón trasplantado se caracteriza por presiones de llenado elevadas, es característico el patrón diastólico restrictivo (figura 15), que suele mejorar en las primeras semanas o meses, aunque puede persistir en grado sutil en algunos pacientes.²⁷ En la fase precoz se debe a isquemia miocárdica, hipertensión pulmonar y sobrecarga de volumen, sin embargo a largo plazo puede ser debido a discordancia del tamaño donante-receptor, fibrosis o hipertensión arterial.

Después del TC, se observa un patrón diastólico restrictivo con un tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV) más corto, tiempo de deceleración onda E (TDE) acortado y una

velocidad de llenado diastólico precoz alta, que evoluciona de forma gradual a un patrón no restrictivo en 4 a 6 semanas.²⁸ Estos hallazgos se han atribuido a la alteración de la función diastólica y la sobrecarga de volumen postoperatoria. Los parámetros diastólicos mejoran cuando se alcanza el equilibrio de volumen, la precarga disminuye, los tiempos TRIV y TDE se alargan y la velocidad de la onda E disminuye.

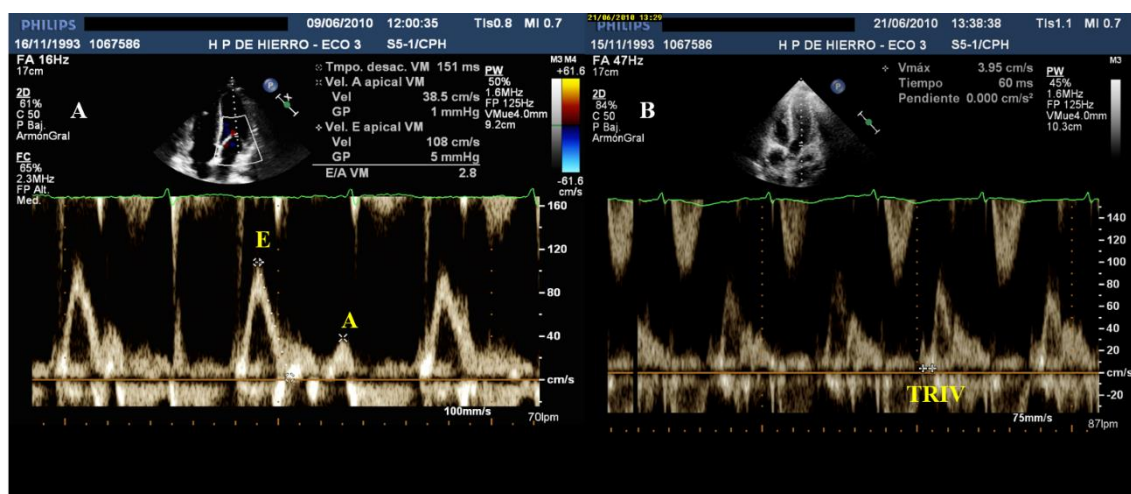


Figura 15. Doppler pulsado en primer ecocardiograma control post-TC

A: muestra un patrón diastólico restrictivo. B: Tiempo de relajación isovolumétrica acortado.

El patrón de llenado restrictivo puede persistir crónicamente en algunos pacientes o aparecer durante el RA.^{29,30,31}

1.5.2.6 Derrame pericárdico

Es muy frecuente en fase inicial post-TC debido a la desproporción entre los corazones receptor y donante. Generalmente son derrames pequeños que a menudo se organizan con engrosamiento del pericardio, especialmente en la porción basal posterior.

La presencia de derrame pericárdico un mes después del TC implica complicaciones menos favorables (figura 16). Ciliberto et al. encontraron una correlación significativa entre el derrame pericárdico tardío y el número e intensidad de los episodios de RA.³²

Según el estudio de Sum et al. en una serie de 264 pacientes TC la presencia de derrame se asoció con RA con una prevalencia del 49% respecto 26% en el grupo de no rechazo ($p=0.003$), a pesar de ello su capacidad para el diagnóstico de rechazo es limitada con una sensibilidad del 49% y especificidad del 74%.³³



Figura 16. Derrame pericárdico en un paciente con RA

A: Plano paraesternal eje largo que muestra derrame pericárdico moderado en paciente TC con rechazo agudo. B: Plano paraesternal eje largo con derrame pericárdico en resolución del mismo paciente sin rechazo.

1.5.2.7 Ventrículo izquierdo

La función sistólica suele estar en el límite superior de la normalidad, posiblemente por aumento de las catecolaminas circulantes. La fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) normal no excluye RA o la EVI. Otra particularidad del corazón trasplantado, sobre todo en las fases iniciales, es el movimiento septal anómalo revelado por el modo M, que puede confundir en la detección de isquemia inducida por alteraciones de la contractilidad segmentaria.²⁷

Los corazones trasplantados especialmente con técnica biatrial presentan un llamativo movimiento a la derecha y anterior durante la sístole, induciendo desplazamiento de la pared posterior y lateral en dirección a su movimiento interior. Por lo tanto la pared lateral basal y la cara posterior mostraran mayores amplitud de desplazamiento y velocidades

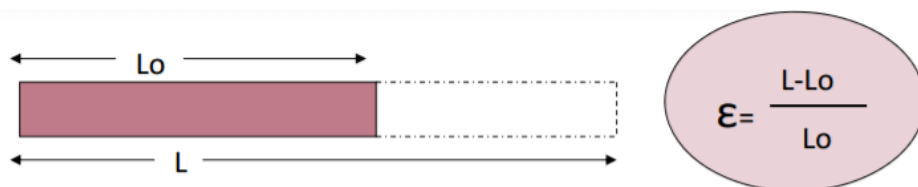
comparado con el septo.³⁴ Estas particularidades pueden inducir a confusión porque las medidas de desplazamiento y velocidad de la pared no diferencian movimiento activo de pasivo de un segmento miocárdico.

1.6 Nuevas herramientas ecocardiográficas: Deformación miocárdica

1.6.1 Parámetros de deformación miocárdica

Recientemente, se han descrito nuevas técnicas ecocardiográficas que pueden ser aplicadas para el diagnóstico del seguimiento del corazón trasplantado ya que permiten un análisis cuantitativo de la función diastólica y sistólica global y especialmente regional.

La deformación miocárdica o strain refleja el cambio en la longitud de un objeto dentro de la dirección relativa con respecto a su longitud original. Es un índice adimensional del cambio de la longitud miocárdica a lo largo del ciclo cardiaco y se expresa en porcentaje (%). Se calcula con la fórmula de Lagrange (figura 17). Por convención, cuando un objeto se alarga o estira su deformación se expresará como positiva y cuando se acorta como negativa.



STRAIN: % de deformación

STRAIN RATE: velocidad en la que se deforma (s^{-1})

Figura 17. Representación de la fórmula del strain

ϵ : Strain, L_0 : longitud de línea base, L : longitud instantánea en el momento de la medición.

El strain rate (SR) es la derivada respecto al tiempo del strain y representa la diferencia de velocidad entre dos puntos del miocardio normalizada por la distancia entre ellos. Representa la velocidad de deformación miocárdica y su unidad se expresa s^{-1} .

Para facilitar la interpretación fisiológica de los valores obtenidos en las imágenes de strain y SR se emplea un sistema de 3 ejes de coordenadas: longitudinal, circunferencial y radial.

Torrent Wasp fue quien describió la disposición de las fibras miocárdicas al descubrir cómo se originaban de una banda muscular continua que gira sobre sí misma, para dar lugar a las diferentes cámaras cardíacas. Con respecto a la musculatura de trabajo de los ventrículos se organiza en 3 capas:

Las fibras de la capa superficial: se originan en el esqueleto cardíaco y desde allí llevan una trayectoria oblicua o espiroidea haciendo espiras hasta la punta del corazón. Son fibras comunes sin solución de continuidad entre el ventrículo derecho y el izquierdo.

Las fibras de la capa profunda: están próximas al endocardio y constituyen el grosor de las distintas trabéculas de la pared interna. Se originan a partir de las fibras superficiales en la punta del corazón y ascienden en vertical hasta el esqueleto fibroso cardíaco donde se anclan. De esta forma las fibras profundas y superficiales forman como una cinta que se origina y termina en el esqueleto cardíaco.

Las fibras de la capa media: únicamente aparecen en el ventrículo izquierdo y no tiene inserciones. Se asemejaría a un esfínter muy grueso con sus fibras en disposición transversal abrazando todo el ventrículo.

La dirección predominante de las fibras es diversa, y varía en todo el espesor del corazón, estando las fibras de la capa intermedia dispuestas circularmente, mientras que en las capas endo y epicárdicas, aunque ordenadas helicoidalmente, predomina el componente longitudinal.

Debido a la disposición de las fibras, estas pueden desplazarse longitudinal (fibras endocárdicas), radial o circunferencialmente y con torsión, siendo estos movimientos los que se integran en el análisis del strain para determinar la función cardiaca de un modo más preciso.

El strain es una medida del cambio de deformación del tejido analizado, en este caso del músculo cardiaco. Su valor puede ser positivo o negativo dependiendo de la dirección en que se desplacen las fibras cardiacas. Cuando las fibras se acortan en el eje longitudinal y circunferencial, el valor del strain será negativo y cuando las fibras se engruesan o elongan en el sentido radial el valor será positivo.

Existen varios métodos para medir el strain, a continuación se describen los dos más utilizados, que son el doppler tisular DTI y el STE, en la mayor parte de Laboratorios de Imagen Cardiaca. Las técnicas de imagen en la actualidad se han redefinido para emplear el strain en la práctica clínica.^{34,35}

Doppler tisular

El Doppler convencional valora la velocidad de la sangre midiendo señales de alta frecuencia y baja amplitud de las células sanguíneas en movimiento. El DTI cuantifica las señales de alta amplitud y baja velocidad del tejido miocárdico en movimiento, basándose en los principios del Doppler espectral y Doppler color.

Mediante el empleo de un denominado “filtro de pared” que considera la intensidad de la señal y la velocidad podemos distinguir las señales que provienen del tejido y del movimiento del flujo de la sangre. Mientras que la intensidad de la señal del miocardio es mayor que la de la sangre, la velocidad de la sangre excede las velocidades del miocardio que raramente superan los 15 cm / s. De este modo, el DTI permite un análisis cuantitativo del patrón de movimiento de las paredes cardiacas. Al igual que en el doppler

convencional las velocidades del miocardio se codificarán en color según la dirección del movimiento respecto al transductor (rojo se acerca y azul se aleja). A partir de una imagen 2D del doppler tisular podemos obtener:

- Doppler pulsado a nivel del anillo mitral medial y lateral y del anillo tricúspide lateral.
- Procesado de la imagen 2D podemos obtener velocidad, aceleración, desplazamiento, deformación (strain) y velocidad de deformación del miocardio (strain rate).

A partir de una imagen de velocidad el Doppler tisular obtiene el SR a través del cálculo del gradiente espacial de las velocidades. La integración temporal de la curva de SR da por resultado el strain. De esta forma obtendremos los parámetros de deformación longitudinal a través de planos apicales del VI y de deformación radial mediante planos ejes cortos de VI.

Sin embargo, las variables de deformación miocárdica derivadas del DTI tienen una serie de limitaciones las más importantes derivadas del doppler. Las velocidades del DTI pueden estar influidas por el movimiento global del corazón y de las estructuras adyacentes, estos efectos no se pueden eliminar por completo reduciendo el tamaño de la muestra, ya que se pueden generar curvas con mucho ruido.

Esta técnica es dependiente de la orientación entre el haz de ultrasonidos y la dirección del movimiento. Las vistas apicales son las mejores para realizar la mayor parte de las mediciones, aunque debemos de tener en cuenta que existen áreas con menor resolución espacial como el ápex. En el plano eje corto los valores para determinados segmentos como el septo inferior y la cara lateral no pueden ser obtenidos, ya que el haz de ultrasonidos no puede ser alineado paralelo al movimiento de la pared. La integración usada para calcular el desplazamiento y el strain puede ocasionar un error en la línea de

base y resultar en una medida errónea de estos parámetros. Para ello la mayoría de los sistemas incluyen un sistema automático de corrección de la línea de base (drift compensation). La necesidad de una elevada resolución temporal compromete su resolución espacial. Todo ello unido a que la interferencia de la señal por ruido hace que exista una gran variabilidad inter e intraobservador, limitado la aplicación de la técnica.³⁶

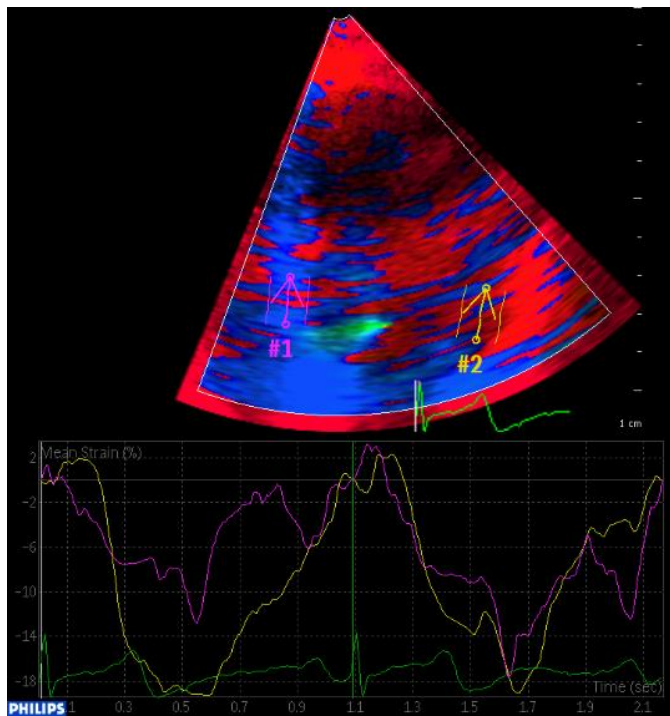


Figura 18. Determinación del strain miocárdico determinados por DTI color

La curva rosa representa la deformación longitudinal del segmento basal del septo y la curva amarilla representa la deformación longitudinal del segmento basal de la cara lateral.

Speckle-tracking

El Speckle tracking o también denominado Strain bidimensional (Strain 2D) permite la cuantificación de la deformación miocárdica (strain) y la velocidad de deformación (strain rate) a nivel regional en todas las dimensiones (longitudinal, circunferencial y radial, e incluso rotación y torsión) basándose en el seguimiento de marcadores acústicos miocárdicos naturales (speckles) generados por la interacción del tejido con los

ultrasonidos a través de imágenes 2D convencionales. El análisis del movimiento de los puntos brillantes a lo largo del ciclo cardiaco permite obtener el strain y SR de una región determinada.³⁷

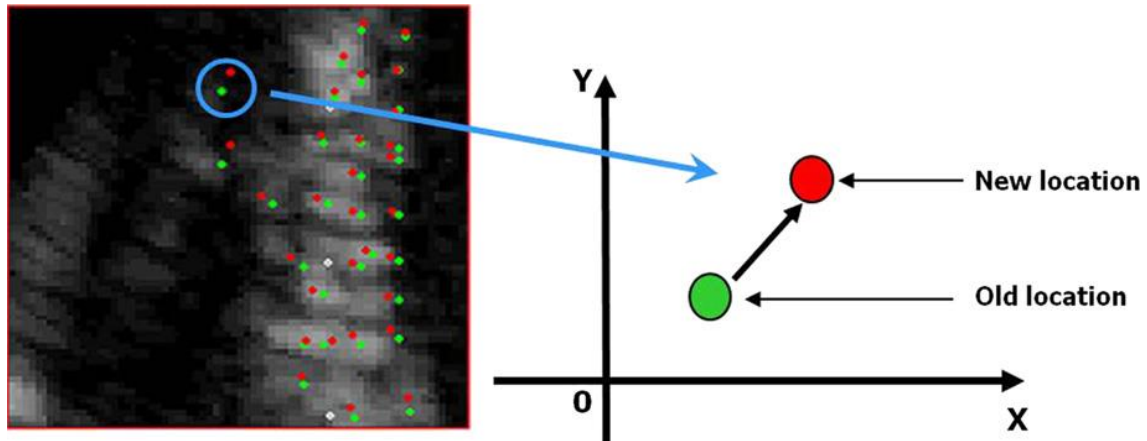


Figura 19. Seguimiento de los puntos brillantes a lo largo del ciclo cardiaco, fundamento del STE. Modificado referencia ³⁷

El seguimiento frame a frame durante el ciclo cardiaco de la distancia entre los speckles y de su desplazamiento temporoespacial proporciona información miocárdica regional y segmentaria, la distancia entre dos píxeles se estima mediante un algoritmo de suma de diferencias absolutas, que es independiente del ángulo de insonación.³⁸

El speckle tracking se emplea en una amplia variedad de escenarios y actualmente está siendo introducida en un gran número de laboratorios de imagen cardiaca de todo el mundo.^{39,40}

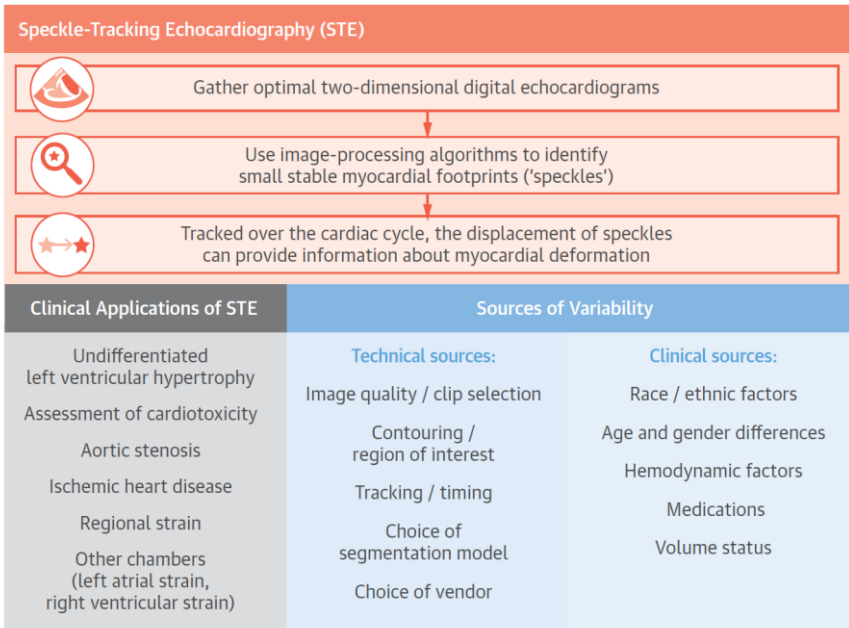


Figura 20. Utilidad del STE en múltiples escenarios. Modificado referencia ³⁸

La validación de la técnica, tanto in vitro como in vivo, ha permitido establecer una buena correlación con el acortamiento sistólico medido por sonomicrometría y resonancia cardíaca. ^{41,42}

Este nuevo método permite resolver algunas limitaciones del strain y SR obtenido por doppler tisular ⁴³:

- La ventaja del STE es que permite diferenciar entre la contracción activa de un segmento miocárdico y su desplazamiento pasivo por un segmento que lo tracciona o por movimiento global del corazón.
- En contraste con el strain por DTI que mide deformación entre puntos del tiempo el strain derivado por STE se parece más al strain lagrangiano que compara la deformación respecto a la longitud inicial.
- El STE es independiente de la angulación del haz de ultrasonidos lo cual permite analizar segmentos que no estén perfectamente alineados paralelos al haz de ultrasonidos.
- Las mediciones no se ven afectadas por el movimiento de traslación miocárdica.

- Permite analizar el comportamiento de los diferentes parámetros en las 3 dimensiones (longitudinal, radial y circunferencial) en el mismo momento del ciclo cardiaco.
- El resultado del análisis se visualiza de forma directa en pantalla con lo cual existe control visual del seguimiento por puntos, lo que asegura su análisis preciso, mientras con el DTI el ruido puede alterar las mediciones sin conocimiento del usuario.
- Existen varios estudios publicados que han demostrado menor variabilidad intra e interobservador del Speckle-tracking comparado con el DTI.⁴¹

Los distintos tipos de strain que podemos medir son

Longitudinal: que es la deformación en el sentido del ápex a la base en las vistas apicales.

Circunferencial: acortamiento del ventrículo izquierdo a lo largo del perímetro circular desde el eje corto del plano transversal del ventrículo izquierdo.

Radial: deformación de las fibras hacia el interior de la cavidad en las vistas eje corto paraesternal.

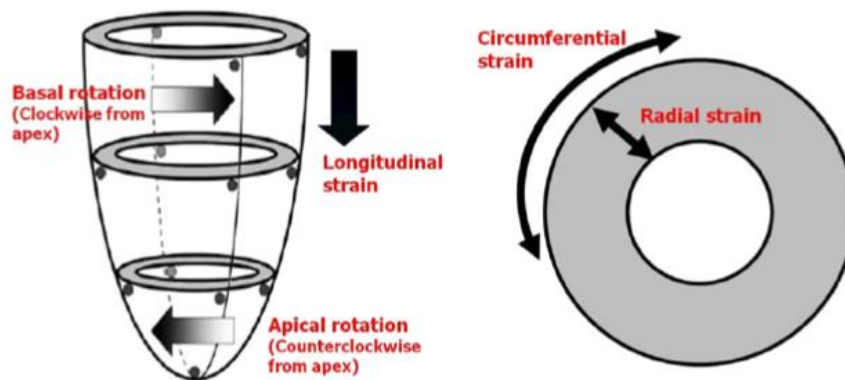


Figura 21. Diferentes componentes de la deformación miocárdica medidos por STE. Modificado referencia 37

La mayor parte de las publicaciones se basan en el strain longitudinal (GLS) por diversas razones: las imágenes obtenidas del plano apical son de mayor resolución, el valor global

es obtenido de la media de los valores sobre la longitud completa de la pared miocárdica, lo cual añade robustez a este parámetro. Además, en la actualidad el GLS se emplea de rutina en los laboratorios de imagen cardíaca, mientras el strain circunferencial y radial no son suficientemente reproducibles para la práctica clínica diaria.

En cuanto a la nomenclatura, por convención los valores positivos son elongación engrosamiento o rotación horaria mientras que el acortamiento, estrechamiento o rotación antihoraria se expresan en valor negativo. Es decir, la disminución de longitud (contracción muscular) se expresa como negativo y el aumento de longitud (relajación muscular) se refleja como positivo.

El signo negativo del strain longitudinal y circunferencial ha llevado a discusión al comparar pacientes o ver valores evolutivos ya que un deterioro de la función sistólica resulta en un contradictorio aumento del valor aritmético del strain. Para evitar confusiones las guías actuales recomiendan presentar datos absolutos o hacer referencia al cambio en la deformación.^{44,45}

En cuanto a las principales medidas obtenidas en las curvas de strain existen varias nomenclaturas (figura 22):

- **End systolic strain:** Valor al final de la sístole (el final de la sístole debe ser especificado, mediante la medición del momento del cierre valvular aórtico).
- **Peak systolic strain:** pico de strain durante la sístole.
- **Positive peak systolic strain:** estiramiento local en la sístole precoz o deformación relevante si existe alteración segmentaria.
- **Peak strain:** pico de strain durante el ciclo cardíaco completo, que puede coincidir con el pico sistólico o el valor al final de la sístole o puede aparecer después del cierre valvular aórtico (en este caso se denomina pico postsistólico).

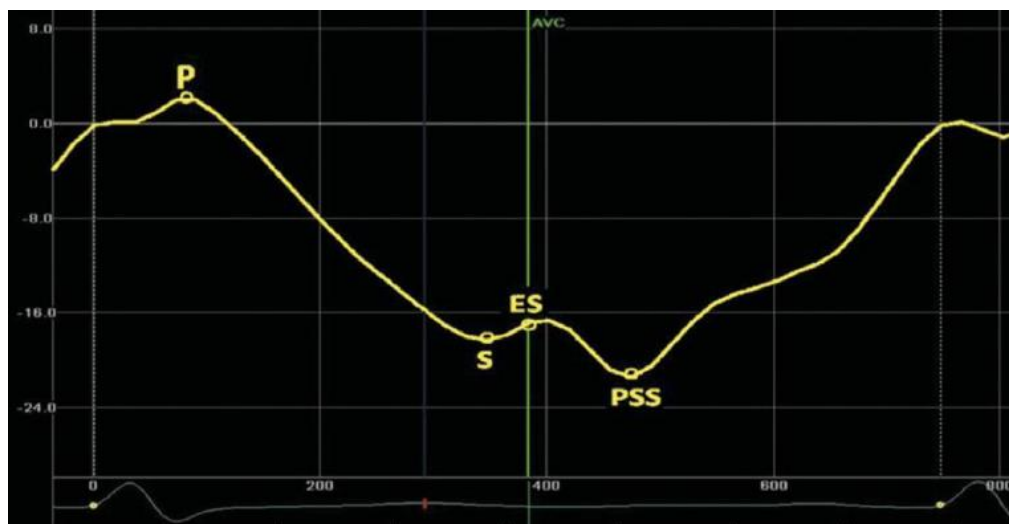


Figura 22. Curva de strain longitudinal con una selección de valores de strain y tiempos clínicamente relevantes

P: peak positive strain, S: peak systolic strain, ES: end-systolic strain, PSS: post-systolic strain. La línea amarilla vertical discontinua representa el comienzo del QRS y la línea verde discontinua representa el cierre valvular aórtico.

El documento de consenso actual publicado en 2015 recomienda reportar el strain al final de la sístole, pudiéndose reportar además otros parámetros adicionales.⁴⁴ Sin embargo, una revisión más reciente del 2017 hace hincapié en que el mejor parámetro es el pico sistólico de strain, ya que es el parámetro en el que se basan los estudios que han analizado la variabilidad entre diferentes casas comerciales con esta técnica (figura 23).

44,46

Aunque el STE se ha convertido en la técnica más empleada para el estudio de la deformación presenta algunas limitaciones importantes derivadas de la variabilidad entre los equipos y el software empleados para el análisis.

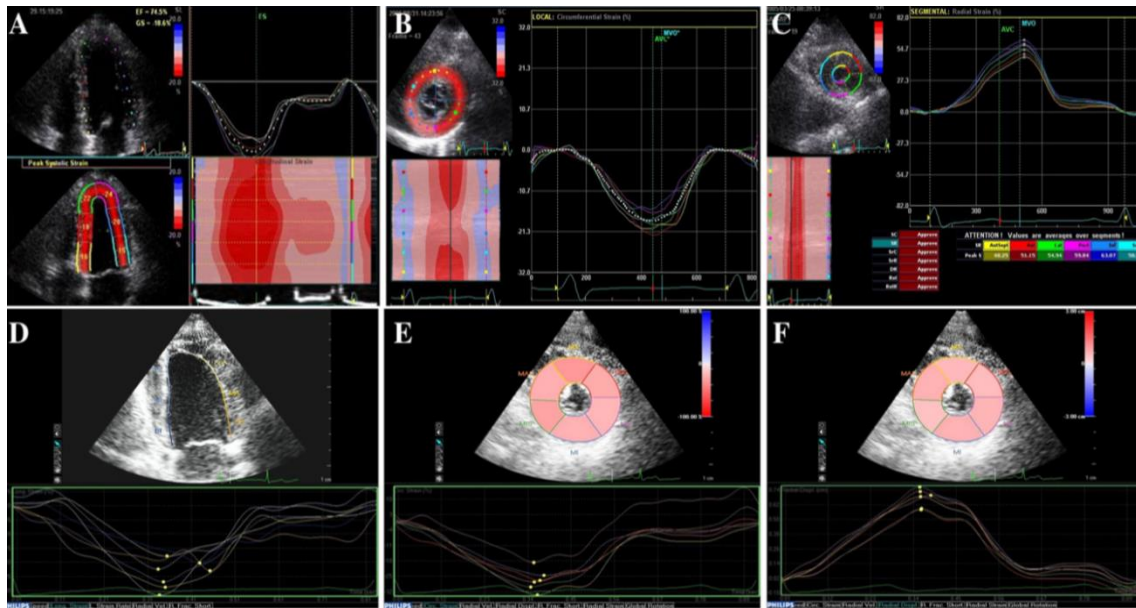


Figura 23. Imagen representativa del strain longitudinal, circunferencial y radial

Diversos estudios han empleado esta técnica en la práctica clínica, para análisis de la función contráctil regional del VI en diferentes patologías, como la cardiopatía isquémica^{47,48} y diversas miocardiopatías como la amilodosis o la miocardiopatía hipertrófica.^{33,49,50} Los valores de strain y SR se encuentran reducidos en muchas patologías clínicas a pesar de una FE normal y parámetros ecocardiográficos convencionales prácticamente normales.

Debido a la mayor sensibilidad del strain/SR para la detección de alteraciones de la función sistólica regional, se cree que esta técnica podría convertirse en una herramienta de utilidad en el diagnóstico precoz de la disfunción sistólica debida al rechazo, a la vasculopatía del injerto o al tratamiento inmunosupresor en pacientes trasplantados, y podría suponer una alternativa no invasiva para el seguimiento del órgano trasplantado.

Tomando como base ambas técnicas (DTI y STE), en la última década han surgido multitud de estudios para intentar establecer valores de referencia de la normalidad en el corazón trasplantado.

1.6.2 Valores de referencia strain global longitudinal ventrículo izquierdo por DTI en pacientes TC.

El primer autor en la literatura en describir esta técnica en TC fue Eroglu que investigó el papel del strain y SR medido por Doppler tisular para detectar anomalías de la función sistólica regional, mediante ecocardiógrafo GE (Vivid 7).⁵¹ Incluyó 57 TC con un seguimiento medio de 5.5 ± 3 años, sin complicaciones documentadas. Los picos de velocidad sistólica fueron mayores en la base reduciéndose a medida que el volumen de muestra se fue desplazando apical. Este patrón ya había sido previamente descrito por otros autores.²³ No se encontraron diferencias en los valores pico de strain y SR con respecto a controles excepto en los segmentos septales (figura 24). Este hallazgo ha sido documentado en otros pacientes intervenidos previamente de cirugía coronaria.⁵²

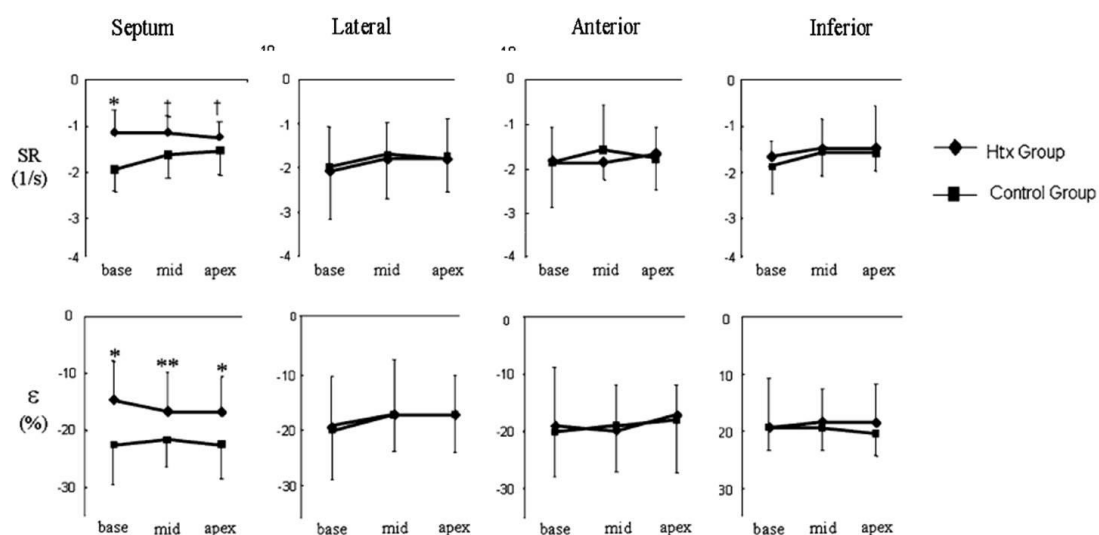


Figura 24. Valores de strain VI por técnica DTI. Modificado referencia⁵¹

Índices de pico sistólico de strain (ϵ), strain rate (SR) a nivel basal, medio y apical del septo, cara lateral anterior e inferior de ventrículo izquierdo en pacientes TC respecto controles. * $p < 0.01$, ** $p < 0.005$, † $p < 0.05$.

Comprobaron además una tendencia al descenso de los valores de SR en todos los segmentos a medida que se aumenta el tiempo post-TC, que solo resultó significativa para los segmentos apicales.

1.6.3 Valores de referencia strain global longitudinal ventrículo izquierdo por STE en pacientes TC

Existen varios estudios basados en strain 2D que han intentado definir los valores de referencia del strain en pacientes TC, empleando distintos software de análisis así como distintas marcas de ecocardiógrafos.

Saleh et al fueron los primeros en evaluar el strain por STE en 40 pacientes 1 año post-TC y 82 controles, empleando ecocardiógrafos Sequoia C512, General Electric Vivid 7 y Phillips IE 33 con tecnología velocity vector imaging (VVI). El strain global longitudinal (GLS) fue menor en el grupo de pacientes TC respecto a los controles (-13.43 ± 2.39 vs -17.28 ± 2.3 , $p=0.001$).⁵³ Esta variable presentó una buena rentabilidad diagnóstica; área bajo la curva 0.88 para GLS. Este es el primer estudio en medir strain por STE en pacientes TC y definir valores normales para esta población (figura 25). Las diferencias se mantuvieron en todas las vistas ecocardiográficas (2,4 y 3 cámaras) y a todos los niveles (basal, medio y apical) así como de forma global. Las diferencias permanecieron después de ajustar por otras variables clínicas como la edad, sexo, frecuencia cardíaca, FEVI, tensión arterial, función renal, índice de masa corporal (BMI) e índice de masa ventricular izquierda en un modelo de análisis multivariante. A pesar de que el GLS se encontraba reducido el strain circunferencial permaneció en valores prácticamente normales. Este hallazgo sugiere que la afectación del GLS ocurre precozmente en respuesta a insultos que ocasionan disfunción ventricular izquierda. Una limitación del estudio fue que los pacientes TC y controles no fueron pareados aunque el análisis multivariante se ajustó por otras variables mostrando que la diferencia entre grupos permanecía significativa.

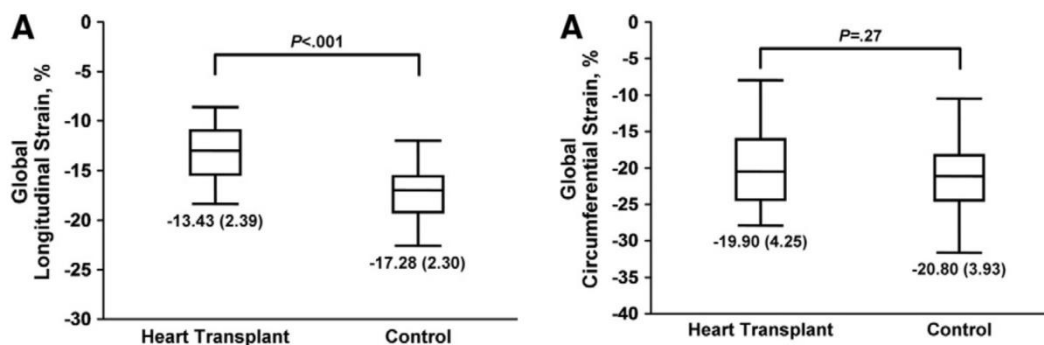


Figura 25. GLS mediante STE en TC respecto a controles. Modificado referencia ⁵³

A: Strain global longitudinal. Existe diferencia significativa entre TC y controles. Las cajas muestran la media (SD). Los bigotes indican los intervalos entre percentiles 10-90%. B: Strain global circunferencial. No existen diferencias significativas entre TC y controles.

En la misma línea de investigación, Syeda et al realizan de forma prospectiva ecocardiogramas con ecocardiógrafo GE Vivid 7 y TAC a 31 pacientes TC (10.6 años post-TC) y 42 controles sanos.⁵⁴ El GLS fue significativamente menor en pacientes TC que en la población sana (-13.9 ± 4.2 vs -17.4 ± 5.8 , $p < 0.01$) (figura 26), manteniéndose la diferencia tras excluir 9 pacientes con enfermedad vascular del injerto EVI (-14.1 ± 4.4 vs -17.4 ± 5.8 , $p = 0.03$). No se encontraron diferencias significativas en la cuantificación de FEVI por ecotranstorácico/TAC $60.7 \pm 10.1\% / 60.2 \pm 6.7\%$ en pacientes TC vs. $64.7 \pm 6.4\% / 63.0 \pm 6.2\%$ en población sana, $p = \text{ns}$. Dado que los valores de strain obtenidos son similares a los de Saleh 1 año post-TC estos autores concluyen que los parámetros de strain permanecen constantes a lo largo de los años, siempre que la fracción de eyección está preservada. Recomiendan determinar los valores iniciales post-TC en estadios precoces para detectar futuras complicaciones post-TC.

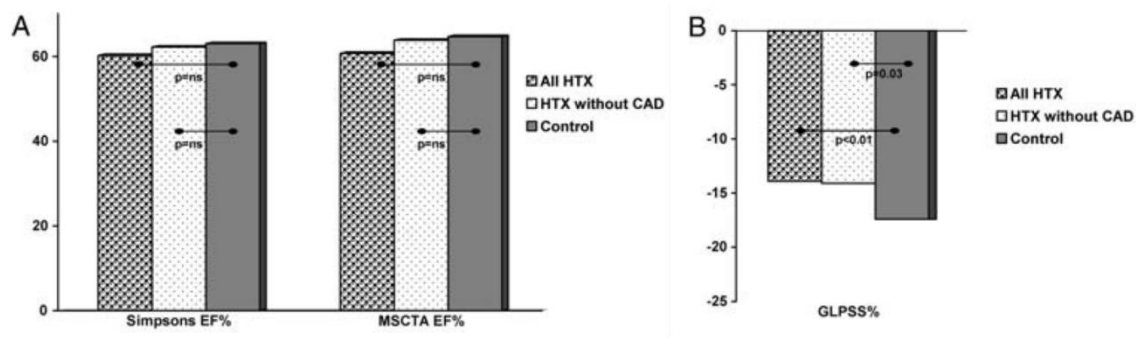


Figura 26. Parámetros de función ventricular izquierda a los 10 años post-TC. Modificado referencia ⁵⁴

Se representan cohorte total de TC, TC sin enfermedad vascular del injerto y controles. A Simpson y FE medida por TAC, B Pico global de strain longitudinal (GLPSS).

En un estudio posterior por el mismo grupo de autores realiza seguimiento ecocardiográfico (GE Vivid 7) tras 3 años de un ecocardiograma inicial en TC sanos y controles (13.2 años post-TC en el momento del seguimiento) con FEVI normal y exclusión angiográfica de EVI.⁵⁵ La FEVI fue 61.9±8.1% en el examen inicial respecto 62.8±5.8% 3 años después (p= ns). GLS fue -14.0±4.0 vs. -14.4±2.8%, respectivamente (p= ns). Los pacientes TC sanos con FEVI normal y arterias coronarias normales no muestran deterioro de los valores de strain longitudinal tras 3 años de la evaluación inicial. Estos autores asumen que los pacientes TC presentan valores reducidos de strain precozmente desde el momento del TC y se mantienen estables mientras los pacientes están sanos. Por lo tanto la evaluación precoz de los valores de strain en todos los TC podría servir como referencia, que permitiera identificar complicaciones post-TC de diversa etiología. El STE parece tener el potencial para ser una herramienta no invasiva en el seguimiento de estos pacientes.

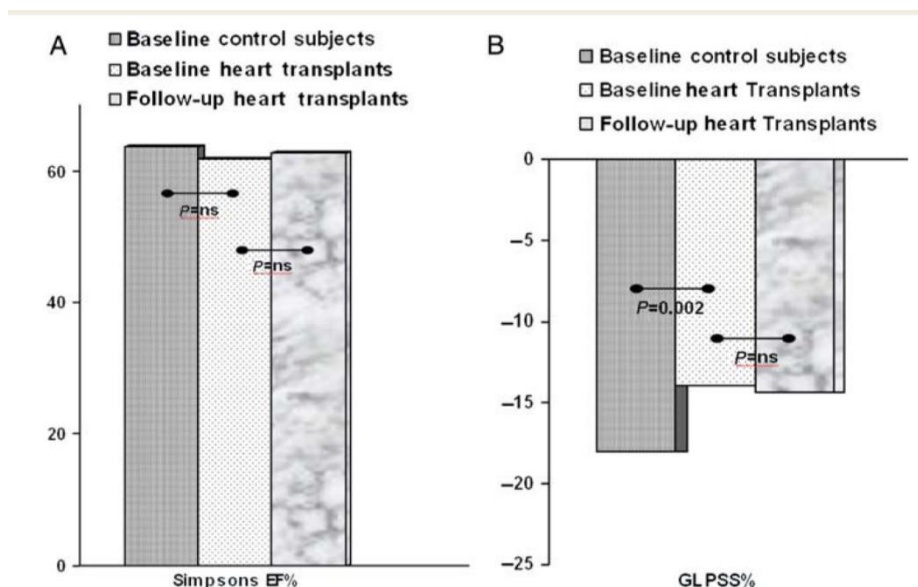


Figura 27. Parámetros de función VI en TC a largo plazo. Modificado referencia ⁵⁵

A: FE Simpsons, B: Pico de strain global longitudinal (GLPSS).

Un estudio más reciente por Ruiz et al con ecocardiógrafo Phillips IE 33 tiene como objetivo primario analizar cambios en GLS para detectar rechazo.⁵⁶ Un objetivo secundario fue investigar valores de referencia de strain en TC sin rechazo durante el primer año respecto a controles. Analizan 78 estudios tras 4 ± 3 meses de seguimiento en 20 pacientes TC, de los cuales 32 no presentan rechazo (0R), 41 estudios presentan rechazo 1R y 5 presentan rechazo 2R. Los valores de GLS en ausencia de rechazo -18.5 ± 5.4 pacientes TC versus -20.2 ± 5.9 en controles ($p=0.19$), están en rango de normalidad (figura 28).

Speckle Tracking Echocardiography Data

	Control (N = 14)	Transplanted (N = 32)	P-Value
Radial S (%)	29.1 ± 10.0	29.1 ± 7.7	0.98
Radial SR (/sec)	2.3 ± 1	2.7 ± 1.1	0.34
Circ S (%)	-19.3 ± 3.2	-20.2 ± 6.0	0.62
Circ SR (/sec)	-1.3 ± 0.2	-1.8 ± 0.7	0.002
Long S (%)	-20.7 ± 4.1	-18.5 ± 5.4	0.19
Long SR (/sec)	-1.3 ± 0.2	-1.6 ± 0.4	0.006

Figura 28. Parámetros de deformación medidos mediante STE. Modificado referencia ⁵⁶

Clemmensen et al evaluaron de forma prospectiva mediante técnica de STE con ecocardiógrafo GE Vivid 9 los cambios de la función longitudinal y las implicaciones en el rechazo durante el primer año post-TC.⁵⁷ Incluyeron 36 pacientes TC entre noviembre del 2010 y Octubre del 2013. Se realizaron biopsias y ecocardiogramas a las 2 semanas y en los meses 1, 3, 6 y 12 post-TC. La magnitud del GLS VI aumento de -11.8 ± 3.2 a -15.3 ± 2.3 ($p = 0.000.1$) a los 3 meses de seguimiento y posteriormente se mantuvo estable (figuras 29 y 30).

	Baseline (n = 36)	1 month (n = 35)	3 months (n = 34)	6 months (n = 34)	12 months (n = 34)	P-value
2D-STE LV						
LV GLS ENDO (%)	-14.8 ± 3.8	-17.6 ± 3.2	-18.7 ± 2.7	-18.5 ± 3.0	-18.9 ± 2.9	<0.0001*
LV GLS MID (%)	-11.8 ± 3.2	-14.2 ± 2.9	-15.3 ± 2.3	-15.2 ± 2.5	-15.7 ± 2.6	<0.0001*
LV GLS EPI (%)	-9.6 ± 3.1	-11.5 ± 2.6	-12.6 ± 2.0	-12.6 ± 2.2	-13.3 ± 2.3	<0.0001*

Figura 29. Valores de SGL durante el seguimiento. Modificado referencia ⁵⁷

Los pacientes se dividieron en dos grupos de acuerdo con la presencia de uno o más episodios de rechazo grado $\geq 2R$ durante el seguimiento. La diferencia absoluta en GLS VI entre pacientes con RA ($-14.4 \pm 2.4\%$) y pacientes libres de RA ($-16.8 \pm 2.2\%$) fue de

2.4% ($p<0.01$) a los 12 meses post-TC. La evolución seriada demostró aumento del GLS VI en ambos grupos. Entre basal y 12 meses el GLS aumento 4.6% en el grupo libre de RA y 2.8% en el grupo RA. Sin embargo el GLS VI no mejoró entre el 1 y 12 mes en el grupo de RA, mientras el grupo de no RA presento una mejoría del 2.9% en este periodo ($p<0.01$).

No se encontraron diferencias entre grupos en la función diastólica ni en FEVI, sin embargo el TAPSE fue 15.3 ± 2.8 mm en grupo libre RA vs 13.2 ± 2.1 mm en el grupo RA, $p<0.05$, a los 12 meses post-TC. Concluyen que el principal hallazgo es que a pesar de la recuperación de la función de VD y deformación de VI, la presencia de RA altera la evolución positiva del GLS VI y el TAPSE durante el primer año post-TC. En concreto para el GLS VI existe una mejoría de los parámetros de función sistólica y diastólica el primer mes, después el proceso de remodelado en el grupo de RA no permite que aumente el GLS VI en mayor grado. Ellos postulan que podrían jugar un papel la enfermedad vascular del injerto la disfunción microvascular, así como las altas dosis de inmunosupresores recibidas durante los episodios de RA. ^{8,58,59,60}

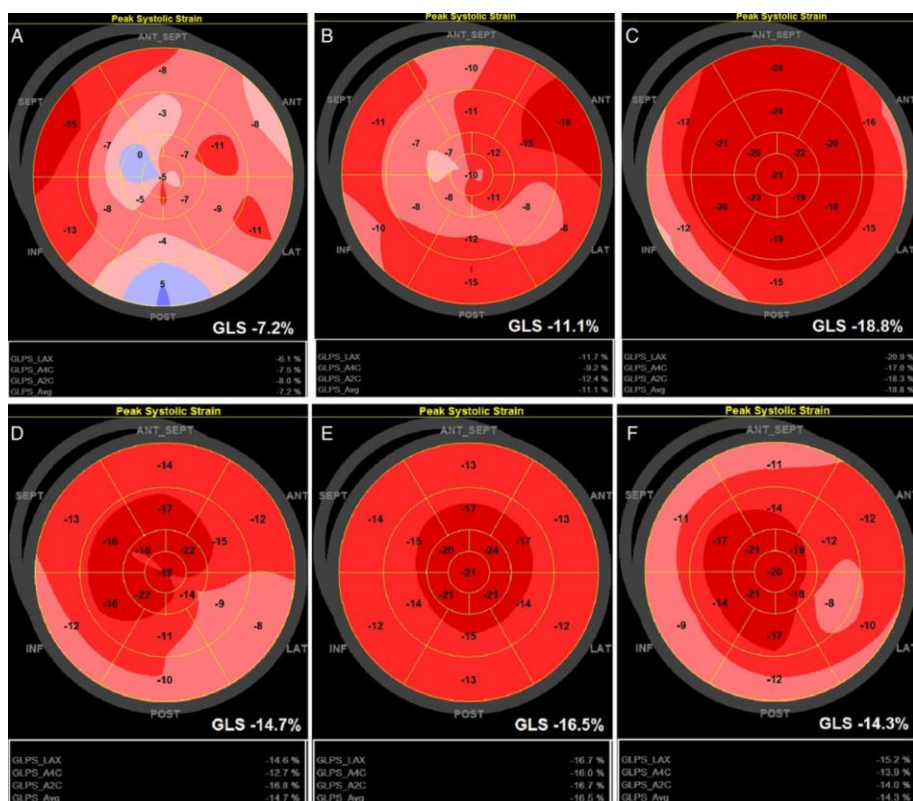


Figura 30. GLS presentado en modelo “bull eye” de 17 segmentos.

A-C Paciente TC 1: con 4 episodios de RA 1R durante el seguimiento (A) basal, (B) 1 mes y (C) 12 meses. Paciente con coronarias epicárdicas normales a los 12 meses post-TC. D-E Paciente TC 2: con 8 episodios de RA 1R y 2 RA 2R (a las 6 semanas y 5 meses de seguimiento). (D) basal, (E) 1 mes y (F) 12 meses de seguimiento. Paciente con coronarias epicárdicas normales a los 12 meses post-TC.

Solo existe un estudio en la literatura diseñado para el estudio de RA, cuyos resultados van en sentido opuesto a todos los previos, Ambardekar et al en un estudio diseñado para detectar RA con ecocardiógrafo Siemens y tecnología VVI, establecen como grupo control un grupo de 14 TC sin evidencia de ningún episodio de RA durante el primer año post-TC frente a un grupo con rechazo leve (definido como 2 de la clasificación antigua y 1R) y moderado (definido como 3A de la clasificación antigua y 2R).⁶¹ En el grupo control los valores de GLS permanecieron estables basal, a los 6 meses y al año de seguimiento, sin encontrar diferencias entre estas medidas y la obtenidas de pacientes con rechazo (figura 31).

Variable	Baseline after transplantation	6 mo after transplantation	12 mo after transplantation*
Global longitudinal strain (%)	-13.1 ± 1.5	-14.3 ± 1.4	-13.7 ± 2.4
Longitudinal systolic strain rate (%/sec)	-1.1 ± 0.2	-1.1 ± 0.2	-1.2 ± 0.3
Longitudinal diastolic strain rate (%/sec)	1.3 ± 0.3	1.3 ± 0.3	1.4 ± 0.4

Figura 31. Valores de GLS en grupo control de TC durante el primer año post-TC. Modificado referencia ⁶¹

1.7 Función sistólica de ventrículo derecho

El VD es una estructura cardiaca que presenta alteraciones importantes de forma habitual, tanto en su morfología como en su función especialmente en el postoperatorio inmediato.

El fallo de VD es una complicación seria en la fase inmediata post-TC y constituye hasta el 50% de las complicaciones precoces.^{62,63} El aumento de las resistencias vasculares pre-TC es un factor de riesgo conocido de fallo de VD.^{64,65,66} Esto unido a la sensibilidad de la cavidad a la isquemia prolongada hacen que la dilatación y fallo de VD sean un hallazgo prácticamente universal y anticipable en el postoperatorio inicial.

Los estudios antiguos estaban basados en datos clínicos hemodinámicos y evaluación visual de las imágenes ecocardiográficas del VD. Por la falta de criterios estandarizados, la prevalencia de la disfunción VD es variable según las series. Mediante el empleo de criterios clínicos restrictivos Klima et al describieron un 5.9% de disfunción VD en el post-TC precoz.⁶⁷ Campana et al mostraron una prevalencia de disfunción VD precoz del 11.7%, definida por una presión de aurícula derecha (PAD) > de 10 mmHg en el primer mes post-TC. De forma más reciente en la serie de Mastouri existe un 40% de disfunción severa a los 15 días post-TC.⁶⁸

1.7.1 Parámetros convencionales de función ventricular derecha

Estudios más recientes han evaluado la función del VD por ecocardiograma basados en mediciones ecocardiográficas más objetivas como el TAPSE, la onda S del anillo tricúspide por DTI (S') o la fracción de acortamiento de VD (FAC).

Goland fue el primero en publicar la normalización de los parámetros de función VD tras 1 año de seguimiento en una cohorte de TC con curso postoperatorio normal.²⁰ Estudiaron 20 pacientes a los que se realizaron ecocardiogramas seriados a los 7 días, 3, 6 y 12 meses post-TC, ningún paciente presentó rechazo >1A. Describieron velocidades reducidas de la onda S' del anillo tricúspide (7.2 ± 1.8 a 1 semana post-TC vs 11.6 ± 0.4 cm/sec en grupo control). La velocidad de la onda S' mejoró al año de seguimiento, aunque permaneció reducida respecto a los controles (9.9 ± 2.2 vs 11.6 ± 1.4 cm/sec, $p < 0.001$).

Otro estudio por Mastouri et al realizado en 27 pacientes receptores de TC investigó la prevalencia de la disfunción de VD medida mediante TAPSE y fracción de acortamiento de VD (FAC) a los 15 ± 11 días post-TC.⁶⁸ La disfunción del VD estaba presente en el 100% pacientes (27/27) definida por un TAPSE > 2DS por debajo de la media de la población normal, 11.5 ± 0.33 mm en pacientes vs 25.4 ± 0.34 mm en controles, ($p < 0.05$). Este hallazgo fue confirmado por la FAC aunque su reducción no fue tan severa como la del TAPSE. La FAC fue medida en 25 pacientes, estando reducida en 81% de los mismos (FAC $28.7 \pm 6.38\%$ en pacientes vs $41 \pm 5.1\%$ en controles, $p < 0.0001$).

Un subgrupo de 22 pacientes de este estudio fue seguido durante 406 ± 121 días, el 68% mostró mejoría del TAPSE (13 ± 0.28 mm). En todos los pacientes sin embargo la función de VD permaneció reducida con respecto a los controles (2 DS por debajo de la normalidad).

En esta misma línea Fyfe et al emplearon el doppler tisular del anillo lateral de VD para evaluar la función VD en una cohorte pediátrica, excluyendo pacientes con rechazo >2.

⁶⁹ Encontraron que las velocidades por DTI del anillo tricúspide post-TC eran anormales comparadas con controles sanos (5.8 ± 1.4 cm/sec en TC vs 9.4 ± 1.7 cm/sec controles, $p < 0.05$). Además, dividieron la población en 2 grupos según el tiempo de TC < de 5 años y > de 5 años encontrándose más reducida la onda S' en el grupo trasplantado de > 5 años

(4.9 ± 1.4 vs 6.4 ± 1.1 cm/sec). Estos autores concluyen que las velocidades tisulares del anillo tricúspide son anormales y aún se vuelven más anormales a medida que pasa el tiempo.

El único estudio que describió valores normales de función de VD fue el publicado por Doutreleau et al los cuales describieron en 22 pacientes TC (seguimiento medio 60.2 ± 10 meses) valores normales de TAPSE (18.4 ± 0.5 mm) y S' del anillo tricúspide (14.8 ± 0.4 cm/sec).⁷⁰ Ambos, el TAPSE y la S', tuvieron una fuerte correlación con la FAC. El valor medio de TAPSE de 18.4 ± 0.5 mm fue considerado en rango normal por estos autores.

Existen varias razones para explicar las diferencias encontradas en los estudios. En primer lugar los estudios de Mastouri y Fyfe comparan los valores de TAPSE con controles pareados mientras el grupo de Doutreleau lo hace con la cohorte histórica. Doleutraeu et al deberían haber considerado que una proporción significativa de sus pacientes presentaban disfunción de VD según los valores de referencia actuales del TAPSE. Además evaluaron la función de VD de forma tardía a los 60.2 ± 10 meses, con lo cual una parcial recuperación de la función VD podría explicar mayores valores de TAPSE obtenidos en esta cohorte.

De forma reciente Tamborini et al han establecido los valores de referencia para el TAPSE.⁷¹ En individuos normales el rango fue 24 ± 0.3 mm, un valor de 17 mm presentó una elevada especificidad para identificar pacientes con enfermedad (figura 32).

Este estudio analiza la utilidad del empleo rutinario de la fracción de acortamiento (FAC), TAPSE y S' en una serie larga de 900 casos para determinar los valores normales en 150 controles y 750 pacientes que presentaban diversas patologías. La FAC ($50.3 \pm 10\%$ vs $54.6 \pm 9\%$ $p < 0.01$), el TAPSE (20.2 ± 5 vs 24.7 ± 4 mm, $p < 0.01$) y la S' (16.2 ± 4 vs 20 ± 4 cm/s, $p < 0.01$) fueron menores en pacientes con respecto a los controles. Los valores se

correlacionaron positivamente con la FEVI y negativamente con la presión sistólica pulmonar.

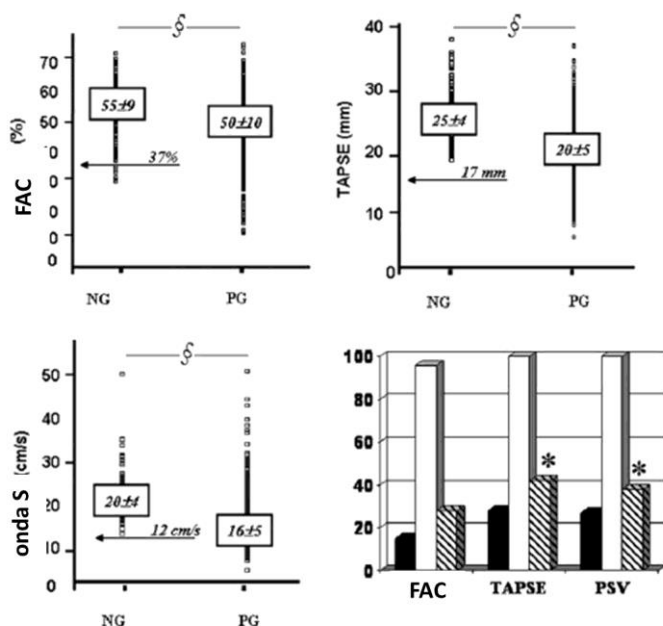


Figura 32. Distribución de valores individuales y medios de FAC, TAPSE y onda S de individuos normales (NG) y con patología (PG)

Las flechas muestran los valores medios menos 2 SD que representan el menor valor de normalidad de estos parámetros. Las barras muestran la sensibilidad (barras negras), especificidad (barras blancas) y accuracy (barras rayadas). $P < 0.001$ versus grupo normal; * $p < 0.001$ vs FAC.

Los puntos de corte de 17 mm para el TAPSE, 12 cm/sec para la onda sistólica S' y 37% para la FAC identificaron a los pacientes con alta especificidad (aunque baja sensibilidad).

Muy recientemente en 2016 Clemmensen et al evaluaron de forma prospectiva los cambios de la función longitudinal derecha y las implicaciones en el rechazo durante el primer año post-TC.⁵⁷ Incluyeron 36 pacientes TC entre noviembre del 2010 y Octubre del 2013. Se realizaron BEM y ecocardiogramas a las 2 semanas y en los meses 1, 3, 6 y 12 post-TC. La función de VD medida por TAPSE aumentó de forma significativa a los 3 meses (11.8 ± 3.3 mm basal a 14.3 ± 3.3 mm a los 3 meses; $p < 0.0001$) y se estabilizó posteriormente (figura 33). Los pacientes se dividieron en dos grupos de acuerdo con la

presencia de uno o más episodios de rechazo grado $\geq 2R$ durante el seguimiento. El TAPSE a los 12 meses post-TC fue 15.3 ± 2.8 mm en el grupo libre de RA vs 13.2 ± 2.1 mm en el grupo de RA, $p < 0.05$. Concluyen que aunque existe mejoría de la función VD en el primer año, el grado de recuperación se ve influido por los episodios de RA.

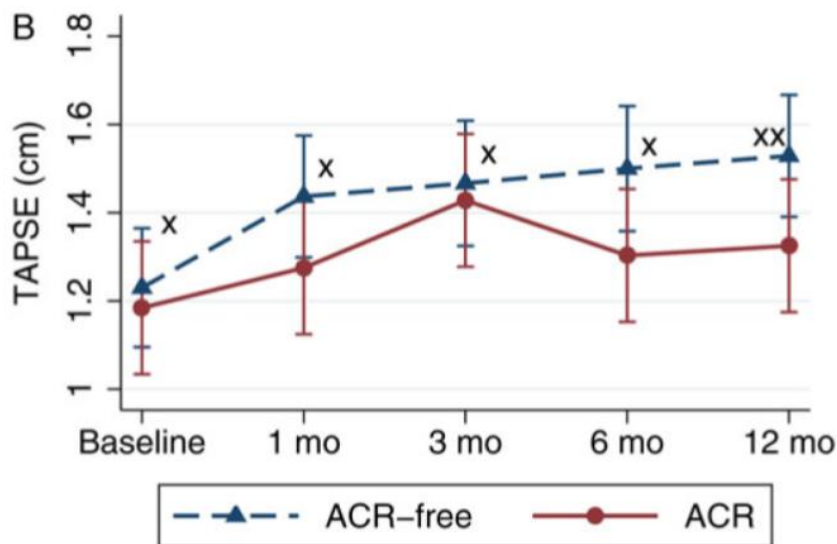


Figura 33. Evolución de TAPSE después del TC. Modificado referencia ⁵⁷

* $p > 0.05$ ** $p < 0.05$ comparando grupo sin AR con grupo AR.

Otro estudio publicado por Andrea et al describe los parámetros de morfología y función ventricular derecha empleando parámetros convencionales y un nuevo software 3D adaptado para el análisis de la función VD.⁷² Incluyeron 115 TC con un tiempo medio de seguimiento de 7.8 años y un grupo control de 80 pacientes. Todos los diámetros fueron mayores en el grupo TC respecto a controles. Los valores del TAPSE y onda S' del anillo tricúspide fueron menores en el grupo de TC. Sin embargo, aunque los volúmenes de VD 3D estaban incrementados, la fracción de eyección del VD por análisis específico 3D fue normal (figura 34). En un subgrupo de 40 pacientes TC se realizó también RMN cardiaca, siendo la correlación entre fracción de eyección de VD por ecocardiograma tridimensional y RMN excelente ($r=0.89$; $P<0.0001$).

Table 3 Right ventricular and right atrial M-mode, B-mode, three-dimensional and Doppler analysis (mean \pm SD)

Variable	Cardiac transplant	Controls	P value
RV wall thickness (mm)	3.8 \pm 0.5	3.6 \pm 1.2	NS
RVD1 (basal) (mm)	38.9 \pm 6.3	33.1 \pm 5.3	<0.01
RVD2 (middle ventricle) (mm)	34.3 \pm 5.4	27.2 \pm 6.4	<0.01
RVD3 (base-to-apex) (mm)	80.1 \pm 5.7	77.5 \pm 6.3	<0.05
RVOT proximal diameter (mm)	32.3 \pm 6.3	28.3 \pm 4.7	<0.01
RVOT distal diameter (mm)	28.3 \pm 7.3	23.3 \pm 5.4	<0.01
RA major diameter (mm)	58.4 \pm 6.4	47.4 \pm 7.4	<0.0001
RA minor diameter (mm)	43.4 \pm 4.3	36.5 \pm 5.3	<0.001
RA end-systolic area (cm ²)	18.4 \pm 4.3	13.8 \pm 3.3	<0.0001
TAPSE (mm)	12.7 \pm 2.8	21.3 \pm 2.4	<0.0001
Tricuspid peak E velocity (m/s)	0.69 \pm 0.17	0.72 \pm 0.16	NS
Tricuspid peak A velocity (m/s)	0.44 \pm 0.12	0.43 \pm 0.11	NS
Tricuspid peak E/A ratio	1.5 \pm 0.5	1.6 \pm 0.9	NS
Tissue Doppler RV Sm (m/s)	9.1 \pm 2.5	13.3 \pm 2.8	<0.001
Tricuspid E/Ea ratio	8.6 \pm 2.3	5.8 \pm 3.1	<0.001
TRV (m/s)	2.9 \pm 0.8	1.9 \pm 0.5	<0.0001
RV three-dimensional end-diastolic volume (ml)	120.2 \pm 26.5	88.3 \pm 22	<0.001
RV three-dimensional end-systolic volume (ml)	62.4 \pm 18.3	42.7 \pm 17.8	<0.01
RV three-dimensional ejection fraction	50.3 \pm 5.3	53.4 \pm 4	NS
PASP (mmHg)	36.9 \pm 6.6	18.7 \pm 8.1	<0.0001
PA mean pressure (mmHg)	24.2 \pm 6.6	18.7 \pm 8.1	<0.0001
TRV/RVOT _{TVI} ratio (m/s/cm)	0.22 \pm 0.06	0.14 \pm 0.05	<0.0001
PAVC ml(3) \times mmHg(-1)	0.7 \pm 0.4	1.16 \pm 1.2	<0.001

Figura 34. Parámetros convencionales y 3D de aurícula y ventrículo derecho. Modificado referencia ⁷²

Se han propuesto un gran número de teorías para explicar la disfunción de VD post-TC incluyendo la muerte cerebral del donante. El daño cerebral severo es la causa de muerte en 56-60% de los donantes de órganos. El aumento repentino de presión intracraneal por la hemorragia subaracnoidea o el trauma produce un aumento significativo de catecolaminas con elevación secundaria de la resistencia vascular sistémica y pulmonar. Esto puede conllevar daño miocárdico y distensión ventricular.⁷³

El tiempo de isquemia es un factor de riesgo de mortalidad y fallo de VD (FVD) después del TC, Bryan et al comparan 20 pacientes TC con 20 pacientes sometidos a cirugía de by-pass aortocoronario (CABG) mediante ecotransesofágico.⁷⁴ Los parámetros de función ventricular derecha (FAC, TAPSE, acortamiento circunferencial basal, medio y apical) estaban más reducidos en pacientes TC que en el grupo CABG (figura 35).

	CABG Post-CBP (n = 20)	Heart Transplant (n = 20)	P Value
Age (years)	57.2 ± 10.3	48.4 ± 14.0	.008
Bypass time (min)	114.1 ± 40.4	146 ± 23.7	.004
Cross-clamp time (min)	82.5 ± 41.2	96.6 ± 23.2	.136
RV function			
RV FAC (%)	46.1 ± 10.8	33.5 ± 10.2	.0005
TAPSE (cm)	1.73 ± 0.62	1.22 ± 0.63	.014
TAPSE ratio	0.29 ± 0.10	0.17 ± 0.08	.0003
Basal shortening (cm)	1.07 ± 0.51	0.76 ± 0.37	.035
Mid shortening (cm)	0.86 ± 0.28	0.74 ± 0.34	.395
Apical shortening (cm)	0.49 ± 0.32	0.22 ± 0.19	.004
Global shortening (cm)	2.38 ± 0.73	1.72 ± 0.72	.007
LV function			
EF	56.0 ± 12.7	49.8 ± 11.5	.11

Figura 35. Comparación de los parámetros de función VD medidos por ETE en pacientes CABG post-CBP respecto a TC. Modificado referencia ⁷⁴

No existieron diferencias significativas en los datos pre y post circulación extracorpórea (CBP) en el grupo de CABG, lo cual sugiere que el CBP o la isquemia durante el clampaje no ocasionaron disfunción de VD medible por ecocardiograma en este estudio.

Las diferencias encontradas en los parámetros del VD entre el grupo de TC y de post-CBP en CABG podrían estar en relación con mayor tiempo de isquemia fría y tiempo total de isquemia en el grupo TC. Concluyen que los cambios en los parámetros de función de VD podrían indicar daño miocárdico por reacción al trauma del proceso de TC incluyendo isquemia, reperfusión o cambios de temperatura.

En el mismo sentido, Raina et al estudiaron de forma retrospectiva el patrón contráctil en sujetos normales sin enfermedad cardiovascular y pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea (CPB) más pericardiotomía (figura 36).⁷⁵ Se incluyeron pacientes TC (n=54) y con cirugía de bypass aortocoronario (n=23). Se eligió la cohorte bypass aortocoronario (CABG) para determinar si el grado de manipulación quirúrgica o el tipo de cirugía influía en el patrón contráctil del VD (se incluyeron pacientes que tenían un ecocardiograma de control postquirúrgico a los 20 días de la cirugía). Los pacientes valvulares fueron excluidos ya que la disrupción del anillo puede alterar de forma directa

el patrón contráctil. Las dos cohortes quirúrgicas cardíacas se compararon con trasplantados pulmonares (TP) que tenían ecocardiograma de control postquirúrgico a los 20 días (n=25). La FAC fue menor en todas las cohortes quirúrgicas aunque siempre en rango de normalidad. A pesar de esto el patrón contráctil fue marcadamente diferente en el grupo TC y CABG. En el grupo control el componente fundamental de la FAC fue longitudinal (78%) siendo de menor importancia el componente transversal (22%). En cambio en el grupo de TC y CABG existió un incremento >2 veces en el cambio de área transversal (49% y 46% respectivamente) comparado con controles y un cambio de área longitudinal entre 51% y 54% de la FAC total, ($p<0.01$) para ambos grupos vs grupo control. En los pacientes TP se observó mayor función longitudinal y menor transversal comparado con pacientes TC y CABG. Esto fue más evidente en la cohorte TP sin circulación extracorpórea con una incisión pericárdica limitada (cambio de área longitudinal 71%). El TAPSE fue menor en el grupo CABG (16 ± 4 mm) y en el grupo TC (15 ± 3 mm) con respecto al grupo control (26 ± 4 mm). La media del TAPSE en el grupo TP fue menor que en controles (18 ± 4 mm vs 26 ± 4 mm; $p<0.01$), aunque mayor que en los pacientes postquirúrgicos cardíacos mostrando una relativa preservación de la función longitudinal.

En resumen después de la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea y pericardiotomía existe un cambio del patrón contráctil con reducción de la contracción longitudinal y aumento del transversal, a pesar de una función de VD normal.

Table 3 Echocardiographic Parameters Related to RV Size and Function

	Normals (n = 84)	OHT (n = 54)	CABG (n = 23)	OLT (n = 25)	DLT (n = 14)	SLT (n = 11)
RVFAC (%)	47 ± 10	42 ± 8 ^a	41 ± 6 ^a	37 ± 4 ^a	37 ± 3	37 ± 5
RV long AC	6.2 ± 2.1	4.1 ± 1.2 ^b	4.2 ± 1.4 ^b	4.8 ± 1.0 ^{b,d}	4.7 ± 1.1	5.0 ± 0.96
Longitudinal area change (%)	78 ± 14	51 ± 11 ^b	54 ± 13 ^b	67 ± 10 ^{b,d}	64 ± 6	71 ± 12
TAPSE (mm)	26 ± 4	15 ± 3 ^b	16 ± 4 ^b	18 ± 3 ^{b,d}	17 ± 2	20 ± 4
TAPSE/RVFAC (mm/%)	56 ± 14	37 ± 10 ^b	40 ± 14 ^b	51 ± 11 ^{b,d}	47 ± 7	53 ± 15
RV transverse AC	1.8 ± 1.3	4.1 ± 1.5 ^b	3.5 ± 1.1 ^b	2.4 ± 0.9 ^{b,d}	2.7 ± 0.7	2.1 ± 0.94
Transverse area change (%)	22 ± 14	49 ± 11 ^b	46 ± 13 ^b	33 ± 10 ^{b,d}	36 ± 6	29 ± 12

RV area (d), diastolic area; RV area (s), systolic area; RV length (d), diastolic length; RVIDd, right ventricular diastolic dimension; RVIDs, right ventricular systolic dimension; RVD:LVD, ratio of right ventricular diastolic dimension to left ventricular diastolic dimension.

^ap < 0.05 (OHT, CABG or OLT vs normal).
^bp < 0.01 (OHT, OLT or CABG vs normal).
^cp < 0.05 (OHT vs CABG).
^dp < 0.01 (OLT vs OHT or CABG).

Figura 36. Parámetros ecocardiográficos de función de VD en distintas cohortes quirúrgicas. Modificado referencia ⁷⁵

1.7.2 Valores de referencia de strain de VD por DTI en pacientes TC

Estudios más recientes han valorado la presencia de disfunción de VD en el corazón TC, mediante el empleo de nuevas herramientas ecocardiográficas como es el strain de VD medido mediante DTI. Eroglu et al analiza los parámetros de deformación miocárdica de VD con DTI en pacientes TC en ausencia de rechazo (5.5 años post-TC).⁵¹ La pared libre de ventrículo derecho mostró cambios similares a los descritos por estos autores para el septo interventricular. Los valores de strain y SR estaban reducidos a todos los niveles del VD en el grupo TC respecto a controles (figura 37). Refieren además una mejoría progresiva de los valores de SR con el tiempo después del TC, mientras los valores de strain no se modificaron.

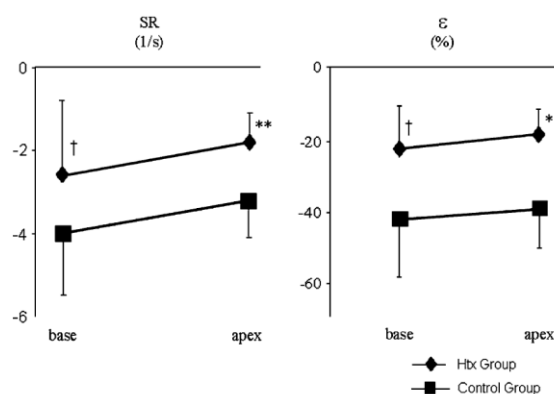


Figura 37. Valores de strain de ventrículo derecho por DTI en TC. Modificado referencia ⁵¹

Índices de pico sistólico de strain y SR a nivel basal y apical de la cara lateral de ventrículo derecho en pacientes TC respecto controles.

* $p < 0.01$, ** $p < 0.005$, [†] $p < 0.05$.

1.7.3 Valores de referencia de strain de VD por Speckle-tracking en pacientes TC

El empleo del análisis del STE aplicado a la función ventricular derecha es una técnica muy novedosa que permite valorar la disfunción ventricular derecha de un modo más preciso. Un estudio reciente en 2016 por Romano et al estudia de forma prospectiva entre enero y diciembre del 2014 pacientes remitidos a BEM como parte del protocolo de rechazo, a los que se realizó simultáneamente un ecocardiograma con un ecocardiógrafo Vivid 9 y 7 (General Electric Medical).⁷⁶ Se excluyeron pacientes con EVI y rechazo agudo >1R en el momento de la inclusión. Incluyeron 21 pacientes con un seguimiento medio 41 ± 61 meses post-TC. Los valores de GLS VD estaban reducidos en los pacientes en ausencia de rechazo (-17.2 ± 4.1 en pacientes TC vs -25.5 ± 3.2 en controles, $p = 0.0001$) así como el Strain de la pared libre VD (-21.5 ± 4.3 en pacientes TC vs -29.5 ± 4.8 en controles, $p = 0.0001$), (figura 38). Los valores de GLS VD se correlacionaron con el número de episodios de rechazo previo >1R, $p < 0.02$, no existiendo correlación para el strain de la pared libre. Concluyen que en pacientes TC el GLS VD está reducido, y sería la medida más sensible para detectar disfunción subclínica. El GLS VD está asociado con el número de episodios previos de RA >1R, mientras la pared libre del VD no lo está. El

Strain de la pared libre de VD es la medida más adecuada para evaluar la función VD en esta población, superior al TAPSE o a la onda S' que están influenciadas por la cirugía cardiaca previa. Postulan que es independiente de la fibrosis inducida por la BEM y posiblemente es un parámetro más objetivo en pacientes que van a múltiples BEM.

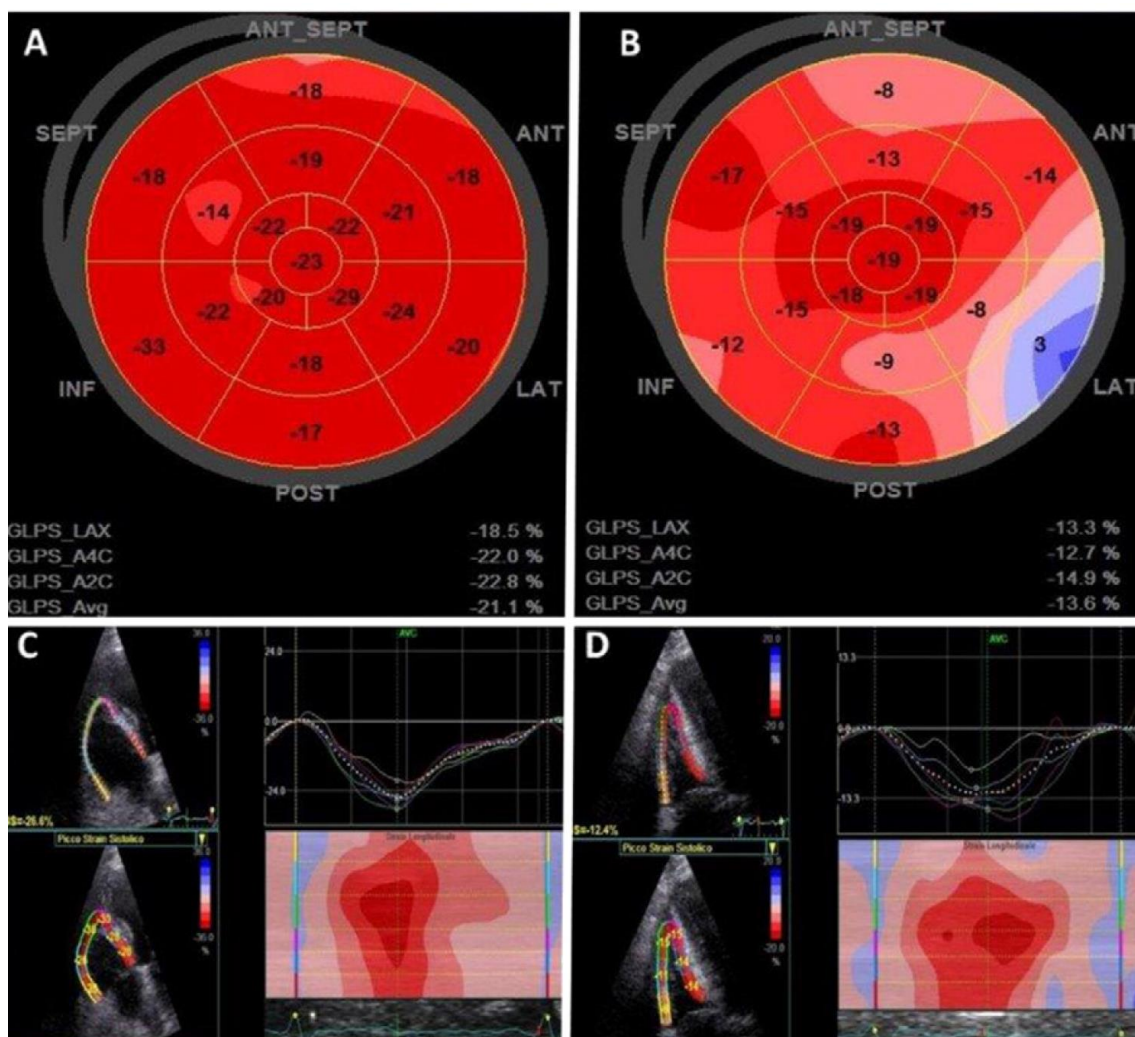


Figura 38. Modelo de GLS de ventrículo izquierdo (17 segmentos) y ventrículo derecho (6 segmentos)

A: GLS VI modelo ojo de buey con valores normales en paciente con historia de 1 episodio de RA>1R. B: GLS VI modelo ojo de buey reducido en paciente con historia de 4 episodios RA>1R. C: GLS VD con valores normales en paciente con historia de 1 episodio de RA>1R. D: GLS VD con valores reducidos en paciente con historia de 4 episodios de RA>1R.

1.8 Ecocardiograma en el Rechazo Agudo

El TC sigue siendo la terapia más efectiva para pacientes con insuficiencia cardiaca en estadio avanzado. A pesar de los avances en la terapia inmunosupresora, el rechazo agudo celular sigue siendo frecuente, con una prevalencia entre 35 al 40%, y aproximadamente el 22% de los pacientes requieren ingreso hospitalario para tratamiento durante el primer año post-TC. El RA es una complicación frecuente en la fase precoz post TC y que supone una importante causa de mortalidad en estos pacientes.⁷⁷

El RA se estratifica según la nomenclatura propuesta por la Sociedad Internacional de Trasplante Cardiaco y Pulmonar (ISHTL), iniciándose tratamiento en grados de RA $\geq 2R$ (rechazo moderado).¹⁰

El “gold-standard” para la detección de RA se basa en el análisis histológico del tejido miocárdico obtenido por BEM que se realiza de forma protocolizada y periódica durante el primer año tras el TC, ya que los episodios de rechazo son con frecuencia asintomáticos.

Aunque la intervención es relativamente segura en manos expertas, con un riesgo de complicación bajo entorno al 0.5%, algunas de estas complicaciones incluyen perforación miocárdica, taponamiento cardiaco, daño de la válvula tricúspide que produce insuficiencia tricúspide significativa y complicaciones del sitio de punción.^{4,11} Se trata de un procedimiento invasivo no exento de complicaciones, costoso y que empeora la calidad de vida de los pacientes trasplantados. La Conferencia de Consenso que se realizó en España en 2007 propuso las siguientes guías para la realización de biopsias tras el trasplante cardiaco (figura 39).

INDICACIONES DE BEM

Grado de recomendación: I Nivel de evidencia: C	<ul style="list-style-type: none"> • Realización de biopsias programadas en los primeros 12 meses tras el trasplante. • Sospecha clínica de rechazo. • Control de efectividad del tratamiento tras un rechazo agudo.
Grado de recomendación: IIa Nivel de evidencia: C	<ul style="list-style-type: none"> • Control tras retirada de esteroides. • Control tras tratamiento concomitante que haya podido modificar prolongadamente el tratamiento inmunosupresor.
Grado de recomendación: III Nivel de evidencia: C	<ul style="list-style-type: none"> • Control rutinario en pacientes asintomáticos pasado el año del trasplante.

Figura 39. Indicaciones de la BEM según la Conferencia de Consenso de Grupos españoles de Trasplante Cardíaco

Existen en la literatura numerosos estudios dirigidos a identificar técnicas no invasivas que pudieran guiar, y potencialmente limitar el número de biopsias en el seguimiento. Dentro de ellas, por su disponibilidad, inmediatez y escaso coste, destaca la ecocardiografía.

1.8.1 Recomendaciones para el ecocardiograma en el RA

El ecocardiograma es la técnica de primera línea dentro de la imagen cardíaca en la evaluación de los pacientes TC, ya que proporciona información precisa y no invasiva sobre la anatomía y función del injerto. Las guías de la ISHTL no contienen información específica sobre cuando hay que realizar los ecocardiogramas y no recomiendan la ecocardiografía como alternativa a la BEM en la monitorización del RA.¹⁵ Sin embargo más recientemente en 2015, la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular y del Departamento de Imagen Cardiovascular de la Sociedad Brasileña de Cardiología recomienda un estudio central en el momento postoperatorio y posteriormente estudios

seriados cada 3 meses el primer año post-TC y al menos cada 6 meses el segundo año, con estudios adicionales sí por la clínica o los signos existe sospecha de disfunción del injerto (figura 40).^{16,78}

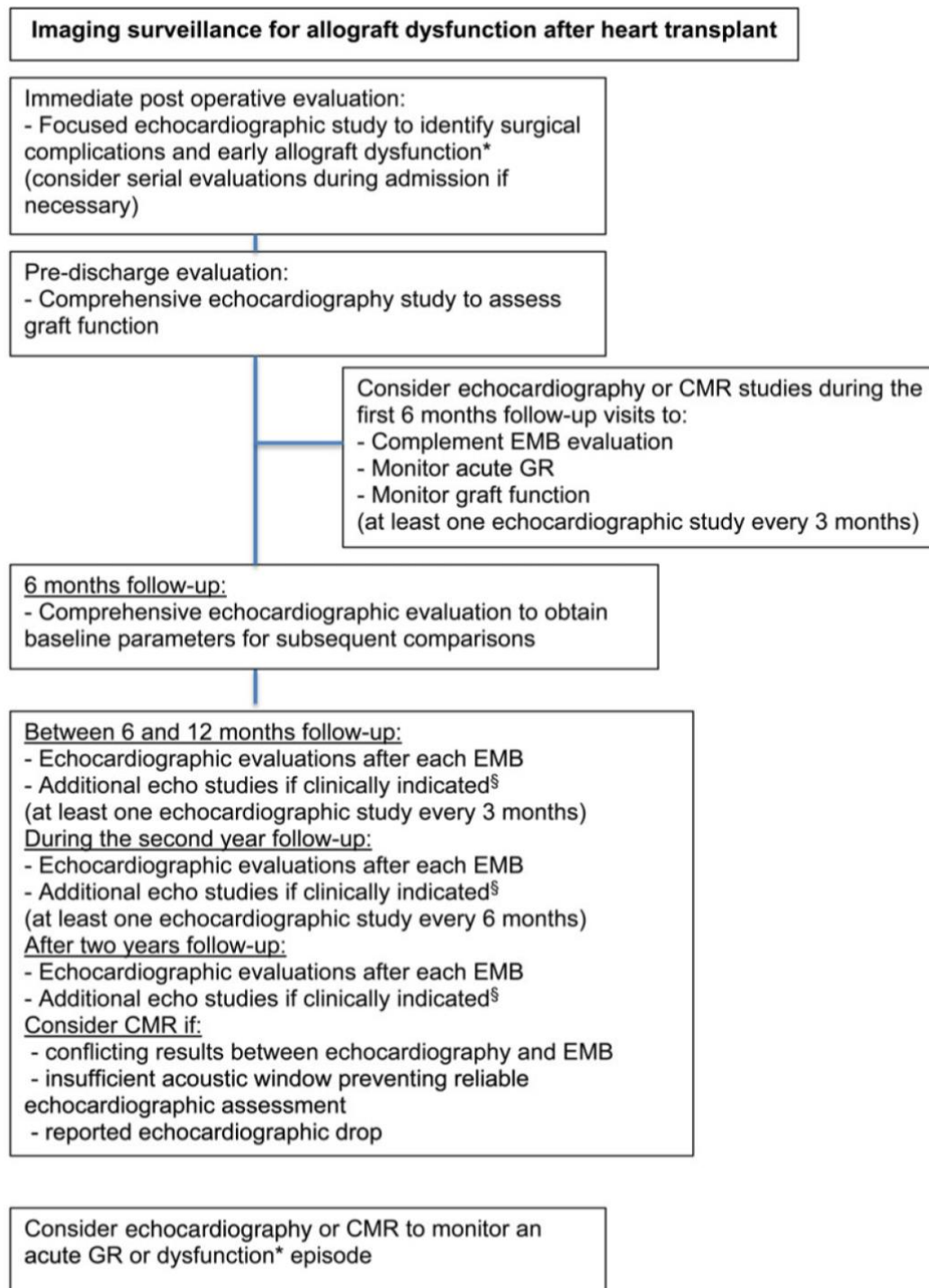


Figura 40. Recomendaciones para la realización de ecocardiograma según Asociación Europea de Imagen Cardiovascular y del Departamento de Imagen Cardiovascular de la Sociedad Brasileña de Cardiología 2015

La disfunción ventricular en el RA suele ser un hallazgo tardío y poco frecuente, puede ser detectada por ecocardiografía en pacientes con diagnóstico de rechazo por biopsia, pero la detección del RA en los estadios iniciales es un campo en investigación. En el periodo inicial post-TC la función sistólica y diastólica y las velocidades tisulares son medidas que varían a lo largo del tiempo, y las anomalías de la función del injerto que no tienen relación con el RA no son infrecuentes. La disfunción sistólica medida por FEVI suele ser un signo tardío, de mal pronóstico y con deterioro hemodinámico del paciente. En la práctica clínica, la utilidad de la FEVI para el diagnóstico de RA está limitada por su baja sensibilidad de entorno al 50%.⁷⁹

1.8.2 Parámetros convencionales por modo M y 2D

Publicaciones antiguas han sugerido que el grosor de pared y la masa evaluados por ecocardiografía 2D y modo M aumentan durante los episodios de rechazo, aunque no es un dato sistemático y el cambio de grosor de la pared no ha sido suficiente para el diagnóstico del rechazo celular.^{80,81} El aumento de la masa del VI en el rechazo puede ser el resultado del edema intersticial o la pérdida vascular de la fibrina.

La presencia de derrame pericárdico un mes después del trasplante se ha relacionado con el RA. Ciliberto et al. encontraron una correlación significativa entre el derrame pericárdico tardío y el número e intensidad de los episodios de rechazo agudo.³² Según el estudio de Sum et al. la capacidad del derrame pericárdico para el diagnóstico de rechazo es limitada con una sensibilidad del 49% y especificidad del 74%.⁸²

1.8.3 Doppler pulsado

Sun et al. identificaron que la presencia de derrame pericárdico, el tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV) < 90 milisegundos, la relación E/A > 1,7, el diámetro de la cava inferior y anchura de la onda A reversa pulmonar estaban asociados con la presencia de

rechazo en el análisis multivariante (figura 41). Dado que los odds ratio fueron similares en los 5 predictores, se empleó un modelo simplificado basado en el número de predictores presentes (0-4). La probabilidad de rechazo con 2 o 3 de los factores presentes fue 39,7% y 71,1% respectivamente.⁸² Ninguna variable individual fue suficiente para identificar los pacientes con RA. Además, todos los parámetros fueron mucho más adecuados para predecir RA pasados 6 meses del trasplante.

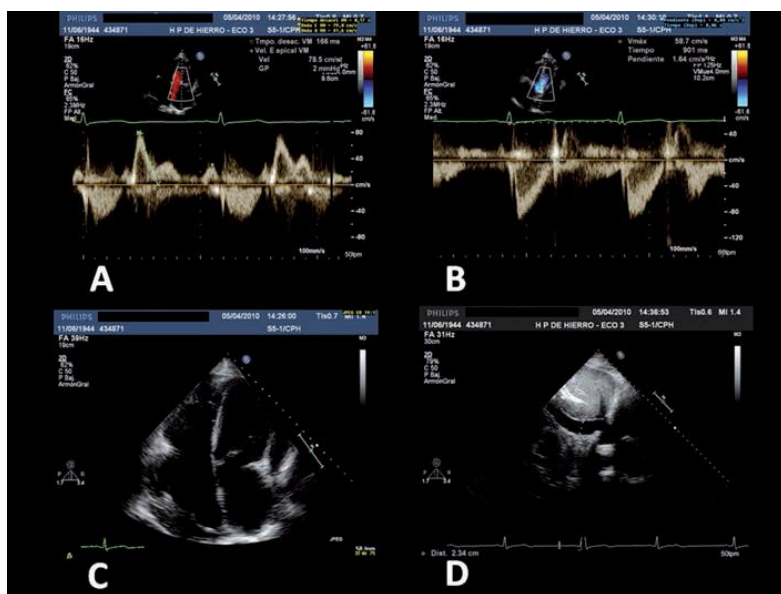


Figura 41. Estudio ecocardiográfico de un paciente con datos de rechazo agudo por parámetros clásicos a los 60 días del trasplante.

A: Patrón diastólico restrictivo con $E/A > 1,7$, B: TRVI acortado ($< 90\text{ms}$), C: Derrame pericárdico, D: Vena cava inferior dilatada.

Múltiples estudios han evaluado la utilidad de los parámetros por Doppler pulsado transmitral para predecir el RA, incluyendo pico de velocidad diastólica precoz (E), pico de velocidad diastólica tardía (A), relación E/A, TDE y el TRIV.^{30,83,84,85,86} En principio la detección del RA mediante evaluación de la función diastólica debería permitir su diagnóstico, por elevación de las presiones de llenado debido al infiltrado linfocítico y el edema, que ocurre de forma más precoz que el engrosamiento de pared. Existen limitaciones importantes de todos estos parámetros debido a factores como la edad del donante, la frecuencia cardíaca (la denervación con falta de la regulación autónoma y la

taquicardia producen un patrón diastólico restrictivo en ausencia de rechazo), las condiciones de carga y la disociación mecánica entre las dos aurículas cuando se emplea la técnica con anastomosis biauricular.

Mena et al. realizaron una revisión de la literatura publicada entre 1967 y 2005, revisaron un total de 19 artículos y concluyeron que los picos de velocidad diastólico precoz (E) y tardío (A) no eran útiles para predecir rechazo y la correlación entre rechazo y tiempo de hemipresión de la onda E (PHT) y el TRIV no era muy consistente (rango de sensibilidad y especificidad para PHT del 23 a 87% y 76 a 98%; TRIV 28 a 85% y 80 a 98%, respectivamente).⁸⁷ Concluyen que existen limitaciones importantes en la técnica del doppler pulsado para poder ser recomendada como técnica para la detección de RA. En primer lugar son estudios pequeños, poblaciones mal definidas en las características basales de la población, falta de comparaciones ciegas en estos estudios que pueden introducir un sesgo importante así como la falta de puntos de corte y reproducibilidad para generalizar las medidas del doppler pulsado. Por último en casi la mitad de los estudios la sensibilidad y especificidad no estaban reflejadas.

1.8.4 Doppler Tisular

Los estudios con Doppler tisular se utilizan para evaluar la función del VI, empleando mediciones de la velocidad de contracción y relajación tisular. La mayor parte de los estudios que evalúan la capacidad diagnóstica del doppler tisular para detectar RA han demostrado reducción en las velocidades sistólicas y diastólicas durante el RA^{86,88,89,90,91,92}. Sin embargo, los resultados han sido discordantes posiblemente explicado por la diferencia en los diseños de los estudios, diferencias en los segmentos de la pared del VI seleccionados para el análisis y diferencia en el número de pacientes y prevalencia del RA en las poblaciones de estudio. Otra razón para explicar la variedad de resultados es el movimiento de traslación del corazón (fundamentalmente en la técnica biatrial), que

puede afectar las medidas obtenidas por DTI.⁸⁸ Además, la elevada variabilidad inter e intrapaciente de los parámetros de DTI, hace que la detección de las variaciones en exámenes seriados sea más útil para el diagnóstico de RA que un valor absoluto de una medida de velocidad. Debemos tener en cuenta que es fundamental comparar solo las medidas que reflejan movimiento en el mismo segmento miocárdico en la misma dirección.⁸⁸ En la figura 42 se muestra una revisión de los parámetros de velocidad derivados del DTI, publicada de forma muy reciente por Dandel et al.⁷⁹

Table 2 Diagnostic Value of Tissue Doppler Imaging-derived Left Ventricular Systolic and Diastolic Wall Motion Velocities for Detection of Acute Rejection after Heart Transplantation

TDI-derived wall motion velocity	Study	Patients evaluated (n)	No AR vs AR (p-value)	Changes (cut-off)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
Peak systolic velocity (S')	Clemmensen et al, ⁷² PW-TDI ^a	64	0.02	—	—	—	—	—
	Dandel et al, ¹⁰ PW-TDI ^b	363	0.001	> 10% (↓)	88	94	90	93
	Lunze et al, ⁴⁶ PW-TDI ^c	122	< 0.001	> 15% (↓)	88	93	31	99.5
Peak early diastolic velocity (E')	Derumeaux et al, ³⁹ color-coded TDI ^d	34	< 0.001	≥ 10% (↓)	92	—	—	—
	Puleo et al, ⁴⁴ PW-TDI ^e	121	< 0.001	0.16 cm/s	76	88	—	92
	Dandel et al, ¹⁰ PW-TDI ^b	363	< 0.001	> 10% (↓)	92	92	87	95
Peak-to-peak mitral annular velocity (S' + E')	Mankad et al, ⁴⁵ color-coded TDI ^f	78	< 0.001	13.5 cm/s	93	71	—	98
Time-to-peak early diastolic velocity (TE')	Dandel et al, ¹⁰ PW-TDI ^b	363	< 0.001	> 10% (↓)	92	94	90	95
Peak late diastolic velocity (A')	Lunze et al, ⁴⁶ PW-TDI ^c	122	< 0.001	> 5% (↓)	95	64	9	99.7

AR, acute rejection; PPV and NPV, positive and negative predictive value, respectively; TDI, tissue Doppler imaging; (↓), reduction; PW-TDI, pulsed-wave tissue Doppler imaging.

^aMitral annular velocity (average of septal, lateral, anterior and posterior) cross-section analysis: no AR vs Grade 2R AR.

^bBasal posterior wall radial wall motion, serial assessment: no AR vs biopsy-proven clinically relevant acute cardiac rejection.

^cBasal longitudinal wall motion, serial assessment in children: < 2R vs ≥ 2R.

^dSeptum and endocardium of posterior wall serial assessment: no AR vs biopsy-proven AR (including mild AR).

^eInferior wall motion, cross-section analysis: "no" AR (ISHLT Grades 0, 1A or 1B) vs moderate AR.

^fPosterior wall and mitral annular velocity analysis: biopsy-proven "no" AR (Grade < 1B) vs ≥ 1B.

Figura 42. Valor diagnóstico del Doppler tisular para la detección de RA después del TC. Modificado referencia ⁷⁹

Dado que las anomalías de la función diastólica preceden las anomalías sistólicas los estudios se han centrado en la utilidad de las velocidades diastólicas precoz (E') y tardía (A'). Existen un gran número de estudios que han demostrado reducción de E' y A' (también conocidas como Em y Am) durante el diagnóstico probado por BEM.^{86,88,89,90} Sin embargo, existe controversia en cuanto a su valor para el diagnóstico de RA.

83,86,90,93,94

Diferentes estudios han mostrado una sensibilidad (S) de entre 69 a 92% y especificidad (E) de 50 a 92% para el diagnóstico de RA de la onda E'.^{82,84,88,94}

Cabe destacar por ser pionero en la técnica el grupo de Dandel et al los cuales estudiaron la utilidad del DTI para el diagnóstico de RA, durante un periodo de 18 meses estudian 363 pacientes adultos TC (entre 7 días y 13 años post-TC) con ecocardiógrafo ALOCA SSD-2200 que se realizan BEM. Las medidas del DTI las obtienen del segmento basal de la pared posterior en el plano eje corto a nivel de la válvula mitral, de forma simultánea a fonocardiograma (figura 43).⁸⁸

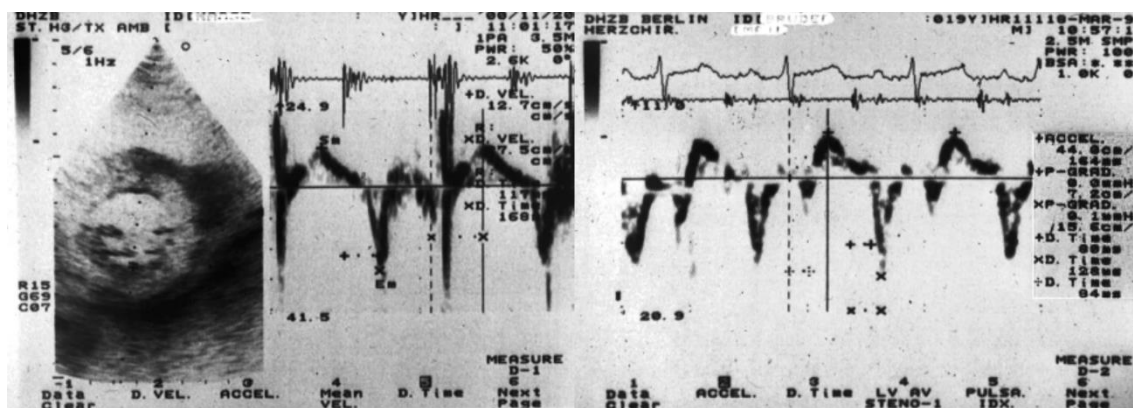


Figura 43. Evaluación por DTI pulsado del movimiento del segmento basal de la pared posterior. Modificado referencia⁸⁸

Durante exámenes seriados la sensibilidad y valor predictivo negativo para la detección de RA fue $> 90\%$ para la extensión del tiempo diastólico precoz (TEM: tiempo del segundo ruido cardiaco al pico de la onda diastólica precoz por DTI) así como para la reducción de la velocidad diastólica precoz por DTI (Em), (figura 44). Concluyen que si no existe variación de los parámetros diastólicos el RA puede ser prácticamente excluido y por lo tanto la evaluación seriada por DTI puede ahorrar BEM a los pacientes.

TABLE 1. Sensitivity, Specificity, and Predictive Value of PW-TDI Parameter Changes for Clinically Relevant Acute Cardiac Rejection During Serial Examinations of 161 Patients

PW-TDI Parameter	Changes	Sensitivity, %	Specificity, %	Positive Predictive Value, %	Negative Predictive Value, %
Sm	>10% reduction	88.33	94.06	89.83	93.14
TSm	>10% extension	83.33	94.06	89.29	90.48
Sm/TSm	>10% reduction	86.67	96.04	92.86	92.38
Em	>10% reduction	91.66	92.08	87.30	94.85
TEm	>10% extension	93.33	95.05	91.80	96.00
Em/TEm	>10% reduction	91.66	94.06	90.16	95.00

Clinical relevance is defined as cellular rejections greater than or equal to ISHLT grade 2 and histologically mild rejection grades 1A and 1B in symptomatic patients.

Figura 44. Valores de S, E, VPP y VPN por DTI. Modificado referencia ⁸⁸

Los mismos investigadores comunicaron la utilidad del DTI seriado como método de screening con alto valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) para la detección de rechazo (reducción 10% de la Em) y para guiar la BEM.⁹⁵

Debido a la elevada variabilidad interindividual en periodos libres de RA el uso de diferentes puntos de corte puede ser la razón de la diversidad de los estudios, así los 2 estudios descritos en la literatura por Puleo y Dandel con las mediciones de doppler tisular en la pared posterior basal, la E' refleja una elevada S entre 88 y 92% y VPN (entre 92% y 95%), respectivamente para el diagnóstico probado por BEM. Así el estudio de Puleo con punto de corte de E' (16 cm/sg) refleja una S 76% para RA moderado, mientras Dandel emplea el descenso del 10% de la onda E' obtuvo una S del 92% para el diagnóstico clínicamente relevante de RA.

Otra limitación para el uso de las velocidades diastólicas por DTI es el desarrollo de rigidez miocárdica (especialmente por fibrosis) con fisiología restrictiva, que hace más compleja la valoración del RA por esta técnica.⁸⁸

En cuanto a la onda A' la sensibilidad es del 67 al 82%, y la especificidad es sólo de entre 49% y 53%.⁸⁴ Cabe reseñar que Stengel et al. encontraron diferencias en la velocidad

diastólica tardía del anillo mitral (ADTI, cm/s) y de la velocidad de la contracción sistólica del anillo mitral (SC DTI, cm/s) medidas por DTI en los pacientes sin rechazo respecto a aquellos con rechazo \geq IIIA ((ADTI, 8.8 cm/s vs 7.7 cm/s ($p = 0.03$); SC DTI, 19.3 cm/s vs 9.3 cm/s ($p < 0.05$)).⁸⁴ La sensibilidad y especificidad de la onda $ADTI < 8,7$ cm/s para predecir rechazo fue 82 y 53% respectivamente, el área bajo la curva ROC fue 0,65. Estos autores concluyen que la S y E para el diagnóstico de RA es baja para todos parámetros diastólicos y hacen especial mención en el diagnóstico del no RA recomiendan que en aquellos pacientes con una onda $ADTI > 9$ cm/s, es razonable no realizar BEM (figura 45).

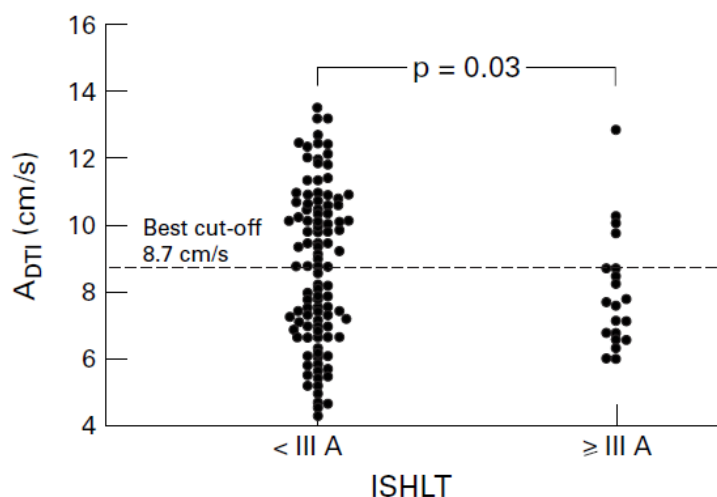


Figura 45. Utilidad de la A por DTI para el diagnóstico de RA. Modificado referencia 84

Cambios en la velocidad diastólica tardía en pacientes con rechazo IIIA y sin rechazo. El RA severo se puede excluir si onda $ADTI > 8.7$ cm/s, sin embargo, la onda ADTI reducida no puede descartar RA severo.

Existen diferentes grupos que han estudiado el parámetro E/E' , que es un parámetro validado para la estimación de las presiones de llenado en el corazón trasplantado, con resultados contradictorios para la detección de rechazo. El estudio de Sum et al. detectó una reducción significativa del pico de velocidad de la onda A' tanto en el anillo septal como el lateral. En contraste con los estudios previos no se encontraron diferencias en la

velocidad pico de la onda E'. Además, el índice E/A' fue más útil que E/E' para la evaluación de rechazo.⁸² En el estudio de Palka et al en el grupo de pacientes con rechazo existió una reducción de la E' cuando se comparó con los pacientes sin rechazo, aunque el análisis E/E' también es diferente su valor no es suficiente para el diagnóstico de rechazo. Este grupo describió un claro retraso del inicio de la E' comparado con la velocidad diastólica precoz mitral (onda E) como parámetro de disfunción diastólica útil para el diagnóstico de rechazo.⁸³

De forma más reciente, Ambrosi et al determinan la E/A por doppler pulsado y parámetros del DTI en una corte de 122 TC a los 6.9 años post-TC. Encuentran que la presencia de E/A >2 y E/E' >15 en 2 o más ecocardiogramas consecutivos de rutina se correlaciona con eventos cardíacos a largo plazo definidos como muerte, EVI, RA.⁹⁶

1.8.5 Parámetros de deformación miocárdica derivados del DTI

La utilidad de los parámetros de deformación miocárdica en la detección del RA ha sido ampliamente investigada, con resultados prometedores. Existen 3 estudios que analizan los parámetros de deformación miocárdica derivados del DTI, en los cuales el RA se asocia de forma significativa con el pico sistólico de strain longitudinal y radial.

Marciniak et al estudiaron 31 pacientes consecutivos a los que se realizaron 106 BEM de rutina con ecocardiograma Vivid 7 (General Electric (GE) Vingmed), de los cuales 18 BEM (de 10 pacientes) mostraron RA \geq IB.⁹⁷ Describieron descenso de los valores de strain y SR de los segmentos basal y apical de la pared libre de VD, así como descenso del strain longitudinal en los segmentos basal y medio de la cara lateral del VI en grados de RA \geq IB, así como del SR en los segmentos basal, medio y apical del VI (figura 46). Además, se determinó el strain radial en el eje corto a nivel medio, del mismo modo el pico sistólico de strain y SR del segmento medio estuvo disminuido en pacientes con RA \geq IB. Un descenso del strain radial del 30% fue capaz de predecir RA \geq IB con una S 85%, E 95%

y VPN93%. Estos autores concluyen que el S y SR medidos por DTI pueden ser una herramienta útil en el diagnóstico de RA>IB.

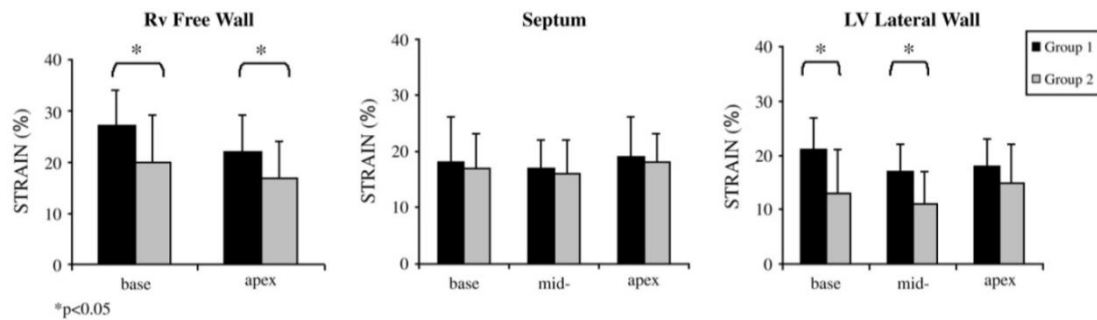


Figura 46. Valores de strain longitudinal por DTI. Modificado referencia ⁹⁷

Valores de strain longitudinal por DTI significativamente menores en pared lateral de VI y pared libre de VD en paciente con RA \geq IB, respecto sin RA.

En la misma línea Kato et al estudiaron la utilidad del strain medido por DTI en el diagnóstico del RA. Se analizaron 396 BEM en 35 pacientes con ecocardiógrafo Vivid 7 (GE), de las cuales 45 BEM mostraron RA \geq IB. Encontraron que un valor de strain longitudinal de -27.4% tenía una capacidad diagnóstica del 82.3% para diagnóstico RA \geq IB (figura 47).⁹⁸

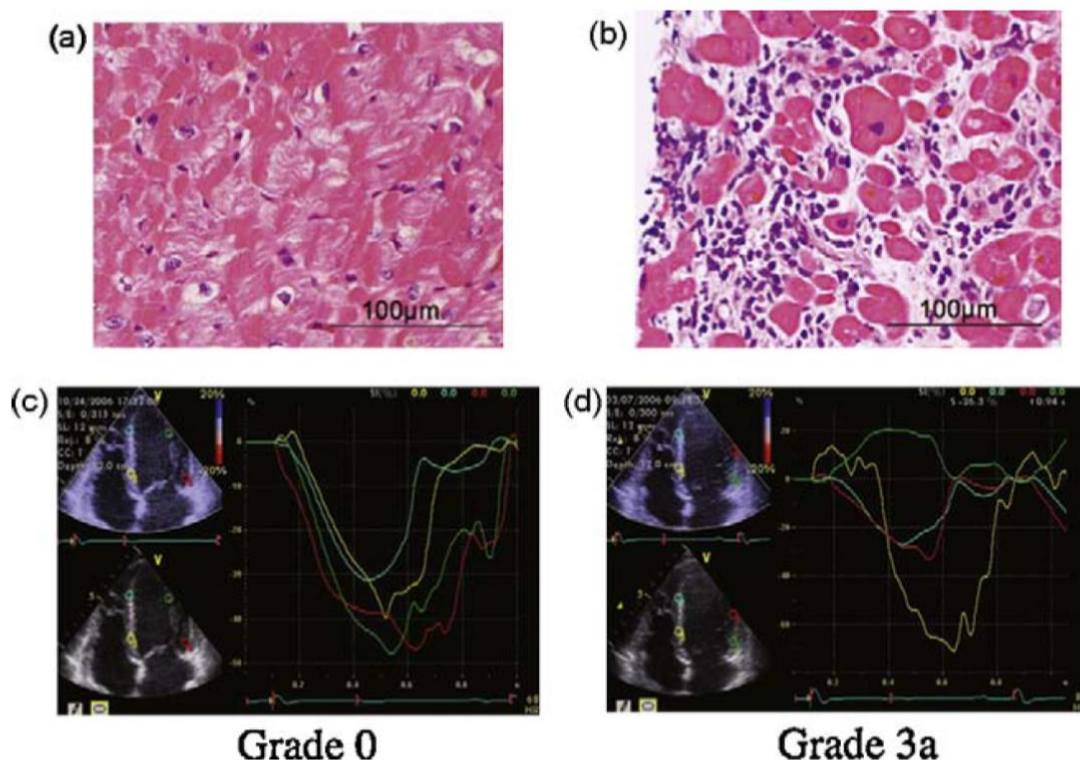


Figura 47. Hallazgos encontrados en BEM y curvas de strain por DTI. Modificado referencia 98

Se representa BEM (a y b) y curvas de strain de pacientes TC sin RA (a y c) y con RA 3A (b y d). La secciones en a y b fueron fijadas con hematoxilina-eosina; escala en bares, 100 μ m.

Igualmente Roshanali et al estudiaron 50 muestras BEM de 38 pacientes (38% $RA \geq 3A$) con ecocardiógrafo Vivid 7 (GE). Encontraron que el pico sistólico de strain basal tanto septal como lateral estaba reducido de forma significativa en el $RA \geq 3A$.⁹⁹ Establecen un modelo de regresión logística basado en 4 factores: pico de strain lateral (Lat-S), tiempo al inicio de strain septal (Sep-TS), grosor de la pared posterior y masa del VI. Establecen un score de RA basado en la fórmula $[(PWT+LVMI)-(Lat-S+Sep-TS)]$. De forma que establecen un área bajo la curva ROC 0.92 para un punto de corte de 0 con una sensibilidad 100%, especificidad 71% y valor predictivo negativo 100%. Si el score es >0 la posibilidad de RA es 67,9%, mientras que si es ≤ 0 el RA es 100% improbable.

1.8.6 Speckle tracking

La ecocardiografía bidimensional (2D) por Speckle-tracking (STE) es una nueva modalidad ecocardiográfica para la evaluación de la deformación miocárdica en los sentidos longitudinal, circunferencial y radial.

Los estudios con DTI están asociados con mayor variación de los parámetros de deformación segmentaria y regional que la evaluación global. Además, las medidas por DTI son ángulo dependiente, muestran alta relación señal-ruido y presentan elevada variabilidad interobservador. STE tiene una serie de ventajas como el análisis de la deformación en dos dimensiones (2D), evaluación del movimiento del tejido de forma independiente a los segmentos adyacentes, ser independiente del ángulo y presentar una mejor resolución espacial.³⁴

Recientemente en 2016 y 2017, se han publicado por Dandel et al dos revisiones donde se resumen todos los estudios publicados para detectar RA en TC con STE, con sus respectivos valores de S, E, VPP y VVN (figura 48).^{79,100}

Table 3 Diagnostic Value of Echocardiographic Myocardial Deformation Imaging for Detection of AR After Heart Transplantation

Deformation imaging methods	Investigators	Evaluated parameters	EMB AR grade	No AR vs AR (p-value)	Changes (cut-off)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
TDI-derived strain and strain rate	Kato et al ⁶³	LV systolic peak GLS	≥ 1B ^a	< 0.001	−27.4%	82	82	36	97
		LV early diastolic peak LSr		< 0.001	−2.8/s	76	75	21	96
2D speckle-tracking	Marciniak et al ⁶²	LV (SA) systolic peak RS	≥ 1B	< 0.05	≤ 30%	85	90	80	93
		LV (SA) systolic peak RSr		< 0.001	≤ 3.0/s	80	86	72	90
		LV (LW-4CV) systolic peak LS		< 0.05	—	—	—	—	—
		LV (LW-4CV) systolic peak LSr		< 0.05	—	—	—	—	—
		% of LV torsion	≥ 2R	< 0.001	25% decrease	74	95	60	97
	Sera et al ⁶⁵	LV systolic peak GLS	≥ 1B ^a	< 0.05	< −14.8%	64	63	24	90
		LV systolic peak GRS		> 0.05	—	—	—	—	—
	Mingo-Santos et al ⁶⁶	LV systolic peak GCS		> 0.05	—	—	—	—	—
		LV systolic peak GLS	≥ 2R	< 0.001	< −15.5%	86	81	25	99
		RV free wall peak LS		< 0.001	< −17%	86	91	43	99
		LV and RV systolic LS		< 0.001	< −17%; −15.5%	100	77	26	100
		LV systolic peak GRS and GCS		> 0.05	—	—	—	—	—
	Clemmensen et al ⁷²	LV systolic peak GLS	≥ 2R	< 0.001	—	—	—	—	—
		LV systolic peak LS	≥ 2R	0.05	—	—	—	—	—
	Sehgal et al ⁶⁷	LV systolic peak RS		< 0.05	—	—	—	—	—
		LV systolic peak CS and CSr		< 0.01	—	—	—	—	—
3D speckle-tracking	Ambardekar et al ⁷¹ (Velocity Vector Imaging software)	LV systolic peak GLS and GLSr	≤ 2R ^b	> 0.05	—	—	—	—	—
		LV systolic CS and CSr		> 0.05	—	—	—	—	—
		LV diastolic LSr and CSr		> 0.05	—	—	—	—	—
	Ruiz Ortiz et al ⁷⁰	LV systolic average RS	2R	0.001	—	100	48	6	100
		LV systolic peak GLS	≥ 1B ^c	< 0.05	< 25%	87.5	54	—	—
	Du et al ⁷³	LV systolic peak RS and CS		> 0.05	< −9.6%	—	—	—	—

4CV, 4-chamber view; AR, acute rejection; CS, circumferential strain; CSr, circumferential strain rate; GCS, global circumferential strain; GLS, global longitudinal strain; GLSr, global longitudinal strain; GRS, global radial strain; IV, interventricular; LSr, longitudinal strain rate; LW, lateral wall; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value; RS, radial strain; SA, short axis view.

^aSignificant in both univariate and multivariate analyses.

^bAsymptomatic AR.

^cAR ≥ 1B: *n* = 8.

Figura 48. Valor diagnóstico de los parámetros de deformación para la detección de rechazo en el TC. Modificado referencia⁷⁹

El primer estudio en la literatura fue realizado por Pieper et al, estos autores estudiaron 14 ratas mediante técnica STE, con ecocardiógrafo Vivid 7 (GE).¹⁰¹ A pesar de RA severo IIIB en TC aloinjerto y no rechazo en isoinjerto, no se encontraron diferencias significativas en la fracción de acortamiento ni en la FE. En contraste, el strain global radial estaba reducido en TC aloinjerto respecto a isoinjerto ($1.1\% \pm 0.2\%$ vs $12.6\% \pm 5.6\%$, $p=0.05$) (figura 49), así como el pico sistólico SR radial ($0.54 \pm 0.13/s$ vs $3.10 \pm 0.74/s$, $p=0.001$). Son los primeros autores en proponer el empleo del STE para la evaluación no invasiva del RA.

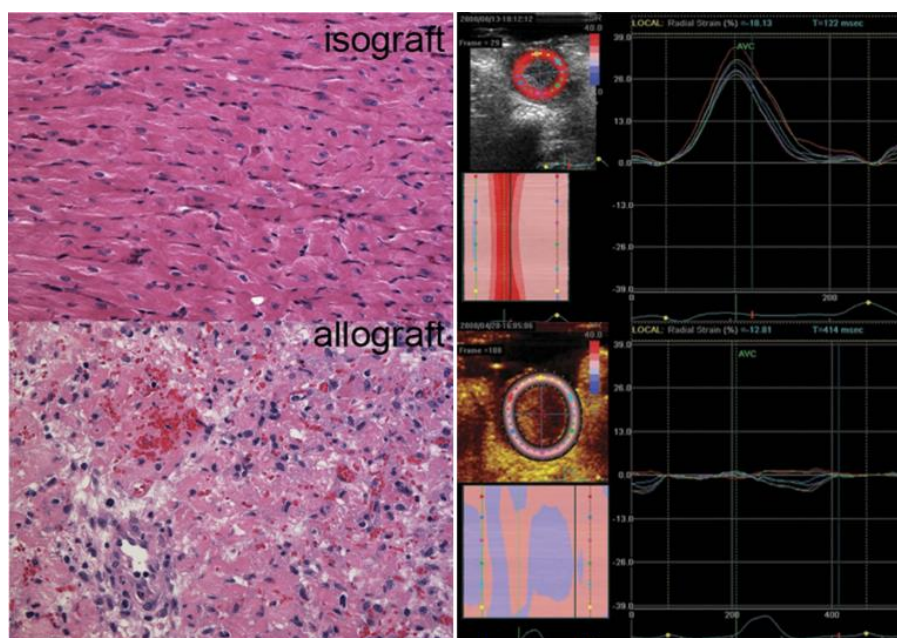


Figura 49. Strain radial por DTI en isoinjertos respecto aloinjertos. Modificado referencia ¹⁰¹

Imágenes que muestran valores strain radial normales (paneles superiores) en isoinjerto respecto a valores reducidos de strain radial en aloinjerto.

Estudios más recientes en humanos han estudiado el valor del STE en el diagnóstico de RA. Sato et al examinaron la relación entre el 2D STE, el cateterismo derecho y el RA. Se empleó ecocardiógrafo Vivid 7 (GE).¹⁰² En condiciones normales la base del corazón tiene un giro horario y el ápex antihorario, la rotación antihoraria se define como un valor positivo y la rotación horaria como negativa (visto desde la base). Definieron la torsión

de VI como la diferencia de rotación entre el ápex y la base al final de la sístole. Se estableció una reducción del 25% de la torsión de VI con respecto al valor basal de cada paciente como punto de corte. Se analizaron 301 BEM de las cuales, 7 presentaron RA 2A y 30 mostraron RA 3B. La torsión del VI estaba reducida en el grupo AR (≥ 2) respecto no R (grado 0, 1A y 1B) (9.3 ± 0.7 vs 12.2 ± 0.2 grados, $p = 0.0001$). La reducción del 25% de la torsión del VI respecto al valor basal de cada paciente fue capaz de predecir RA ≥ 2 con una S 73%, E 95% y una capacidad diagnóstica de 92.9% (figura 50).

Parameter	Group AR ⁻ (n = 274)	Group AR ⁺ (n = 27)	p-value
Speckle tracking echocardiographic parameters			
Apical rotation (degrees)	7.2 ± 2.7	5.5 ± 2.6	0.002
Basal rotation (degrees)	-5.0 ± 2.2	-4.0 ± 1.4	0.021
LV-tor (degrees)	12.2 ± 3.3	9.6 ± 2.7	<0.0001
LV-tor/LV length (degrees/cm)	1.5 ± 0.4	1.2 ± 0.4	0.0002
LV-untwist rate (degrees/s)	-76.7 ± 39.2	-58.7 ± 31.2	0.055

Figura 50. Parámetros ecocardiográficos de torsión ligados al RA. Modificado referencia ¹⁰²

En la misma línea Sera et al estudiaron la utilidad del STE longitudinal en 160 pares BEM y ecocardiograma en 59 pacientes, 25 de las cuales presentaron RA $\geq 1B$ (18 grado 1B y 7 pacientes grado 3A), se utilizó un ecocardiógrafo Sonos 5500 y 7500 (Phillips Medical System).¹⁰³ Las BEM con RA $\geq 1B$ se consideró por protocolo que precisaron tratamiento. El SGL VI se asoció con RA (odds ratio, 1.15 [95% CI, 1.01-1.30]; $P=0.03$) en el análisis multivariante (figura 51). Un punto de corte SGL VI -14.8 presentó un área bajo la curva ROC de 0.66 con una capacidad diagnóstica de 65.5%. Es decir, en términos absolutos, un valor menor de 14.8% presentó una S64% y E63% para el diagnóstico de RA. Estos autores encuentran que el GLS medido por STE está reducido en pacientes con RA que precisa tratamiento, aunque su capacidad diagnóstica no es suficientemente elevada como para emplearlo de forma rutinaria como sustituto de la BEM.

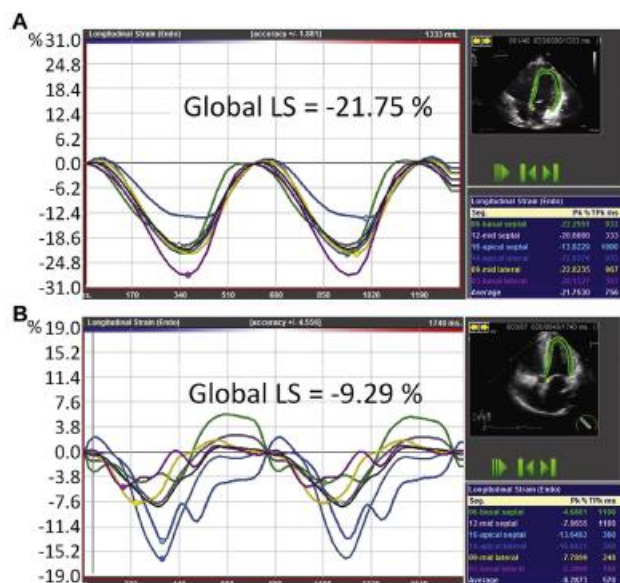


Figura 51. Imágenes representativas de análisis de strain longitudinal por STE. Modificado referencia ¹⁰³

A: curvas de strain longitudinal en un paciente sin rechazo (grado 0) B: otro paciente con rechazo 3A. LS: strain longitudinal.

Ruiz et al estudiaron de forma prospectiva mediante ecocardiógrafo IE33 (Phillips) 78 BEM en 20 pacientes, de los cuales 32 mostraron RA grado 0R, 41 estudios grado 1R y 5 grado 2R.⁵⁶ La media del strain radial, strain y SR circunferencial y SR longitudinal estuvo reducida con valores de mayor grado de RA en el análisis univariante. Después de introducir todas las variables en un modelo de regresión logística solo el strain radial estuvo asociado a cualquier grado de RA (OR 0.93, 95% CI 0.86–0.99, $P = 0.04$) (figura 52).

Un valor de strain radial $<25\%$ presentó una S100%, E48%, VPP 6%, y 100% VPN para la presencia de RA 2R (área bajo la curva 0.80, IC 95% 0.60–0.99, $p = 0.048$). Concluyen que los valores de strain radial reducidos por STE pueden ser útiles en el diagnóstico del RA.

Speckle tracking echocardiography data	0R (N = 32)	1R (N = 41)	2R (N = 5)	P*	P-Value 0R vs. 1R	P-Value 0R vs. 2R	P-Value 1R vs. 2R
Radial S (%)	29.1 ± 7.7	23.2 ± 8.5	14.3 ± 8.8	0.001	0.02	0.001	0.07
Radial SR (/sec)	2.7 ± 1.1	2.3 ± 1.2	1.9 ± 0.4	0.26	0.41	0.35	0.74
Circ S (%)	-20.2 ± 6.0	-17.1 ± 5.1	-16.3 ± 1.5	0.06	0.07	0.29	0.94
Circ SR (/sec)	-1.8 ± 0.7	-1.4 ± 0.4	-1.2 ± 0.3	0.03	0.046	0.11	0.73
Long S (%)	-18.5 ± 5.4	-16.7 ± 3.4	-15.8 ± 5.0	0.20	0.24	0.48	0.91
Long SR (/sec)	-1.6 ± 0.4	-1.4 ± 0.5	-1.3 ± 0.4	0.03	0.03	0.41	0.99

Figura 52. Variables ecocardiográficas por STE según el grado de rechazo agudo. Modificado referencia ⁵⁶

De forma más reciente, Clemmensen et al estudian inicialmente 178 pacientes TC remitidos entre 2011 y 2013 utilizaron ecocardiógrafo Vivid 9 (GE).¹⁰⁴ Excluyeron pacientes con grado de vasculopatía desconocida, información incompleta sobre los rechazos y TC < 1 año. Se empleó el ecocardiograma más reciente durante el seguimiento. Los rechazos se clasificaron según ISHLT de (0R-3R), los pacientes se dividieron en 3 grupos de acuerdo al score de RA. Grupo 1 < 50% BEM con RA 1R y ningún RA ≥ 2R, grupo 2 > 50% BEM con RA 1R o una BEM con RA ≥ 2R, grupo 3 evidencia de 2 o más RA ≥ 2R. Encontraron un descenso significativo del GLS comparando los grupos de RA (GLS grupo 1: 16.8±2.4 (%); GLS grupo 2: 15.9±3.3 (%); GLS grupo 3: 14.5±2.9 (%), P = 0.0003), que permaneció después de excluir pacientes con FE < 50% y vasculopatía (p = 0.0096). El número total de rechazos agudos 1R y 2R se correlacionó con el GLS en el modelo de regresión lineal. En el análisis de las curvas ROC para diferenciar entre alto (grado 3) y bajo grado (grupos 1 y 2) de RA encontraron un área bajo la curva de 0.70, un punto de corte de GLS de -14.5% presentó una S 55% y E 85% para predecir RA. Los mismos autores de forma más reciente, estudiaron 64 pacientes TC que fueron de forma simultánea a BEM y ecocardiograma, entre enero 2011 y julio 2013 con ecocardiógrafo Vivid 9 (GE).¹⁰⁴ Se incluyeron finalmente 509 BEM de las cuales 268 no mostraron rechazo (0R), 202 estudios 1R y 39 estudios 2R. La función longitudinal se afectó durante el RA, existió reducción del GLS en el grupo con RA 1R respecto al no RA (-15.3±0.7 vs -15.5±0.7) y más importante en el grupo con RA 2R (-13.8±0.9), p <

0.0001 (figura 53). El GLS permaneció reducido a pesar de excluir pacientes con fracción de eyección < 50%, vasculopatía y rechazo tardío mayor de 2 años. Un punto de corte de GLS -13.5% tiene una S 55.6% y E 75% para predecir RA.

Variable	0R (n = 268)	1R (n = 202)	2R (n = 39)	P
GLS (%)	-15.5 (14.8 to 16.2)	-15.3 (14.6 to 16.0)	-13.8 (12.9 to 14.6)	<.0001*
Subanalysis				
GLS (graft age < 2 y) (%)	-15.8 (15.0 to 16.5)	-15.5 (14.7 to 16.3)	-14.2 (13.2 to 15.2)	.0002*
LVEF (graft age < 2 y) (%)	64.4 (62.9 to 65.9)	64.3 (62.8 to 65.9)	63.8 (61.7 to 65.9)	.79
GLS (patients without vasculopathy) (%)	-16.1 (15.4-16.9)	-15.9 (15.2 to 16.7)	-14.1 (13.1 to 15.1)	<.0001*
LVEF (patients without vasculopathy) (%)	64.3 (62.8 to 65.9)	64.6 (63.0 to 66.2)	60.6 (58.3 to 62.9)	.0002*

Figura 53. Parámetros ecocardiográficos derivados de STE en pacientes TC > 30 días. Modificado referencia ¹⁰⁴

En la evaluación seriada de control del rechazo 2R existió una mejoría de los valores de GLS VI, tissue tracking y onda S del VI por doppler tisular (figura 54).

Table 5 Serial echocardiographic assessment of graft function after 2R rejection

Variable	Baseline (n = 34)	Visit 1 (<1 mo) (n = 34)	Visit 2 (>3 mo) (n = 16)	P
GLS (%)	-13.2 (-14.6 to -11.9)	-14.7 (-16.1 to -13.3)	-16.1 (14.6 to 17.6)	<.0001*
TT (mm)	8.7 (7.8 to 9.6)	9.0 (8.1 to 9.9)	10.1 (9.1 to 11.1)	.0009*
S' (cm/sec)	5.5 (4.8 to 6.2)	6.1 (5.4 to 6.7)	6.7 (5.9 to 7.4)	.0005*
LVEF (%)	60.4 (57.3 to 63.4)	62.2 (59.2 to 65.3)	64.8 (61.4 to 68.2)	.0035*
FS (%)	33.6 (30.8 to 36.3)	35.9 (33.1 to 38.6)	36.8 (33.6 to 40.1)	.0380*

Figura 54. Evaluación seriada de la función del injerto después de RA 2R. Modificado referencia ¹⁰⁴

Estos autores recomiendan en caso de RA subclínico con reducción de los valores GLS tratamiento con bolos de metilprednisolona. En caso de RA subclínico con valores de SGL sin cambios recomiendan aumentar el tratamiento oral con corticoides y acercar la siguiente BEM. Además, refieren la necesidad de un estudio randomizado para clarificar el potencial uso de GLS en el RA subclínico.

En sentido opuesto a los estudios previos, Ambardekar et al analizaron de forma retrospectiva con tecnología VVI (Siemens Medical System) 30 pacientes con RA asintomáticos (1R y 2R) así como 14 controles TC sin evidencia de RA el primer año (figura 55). ⁶¹

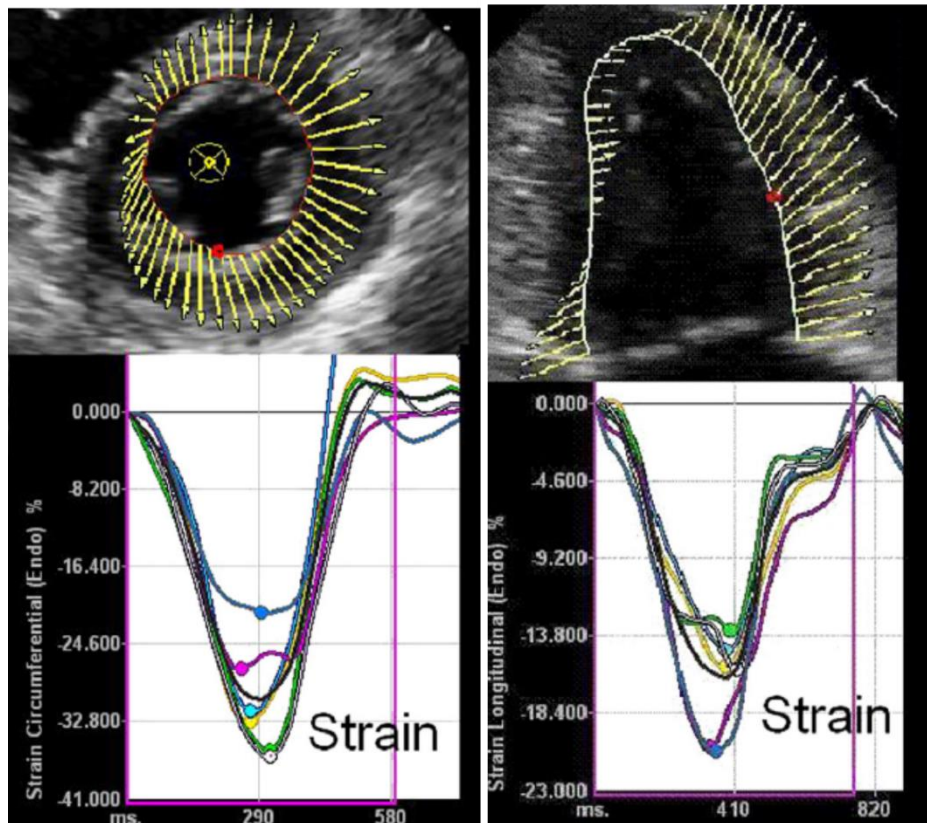


Figura 55. Análisis curvas strain con STE por técnica VVI. Modificado referencia ⁶¹

Análisis de curvas de strain circunferencial calculados a partir del eje corto paraesternal a nivel de los músculos papilares (se promedian los valores pico de los 6 segmentos para obtener el valor del strain global circunferencial) y análisis de las curvas de strain longitudinal a partir de plano apical 4 cámaras (se promedian los valores pico de los 6 segmentos para obtener el strain global longitudinal).

No existieron diferencias en el GLS y SR entre los estudios basales, rechazo y resolución (figura 56).

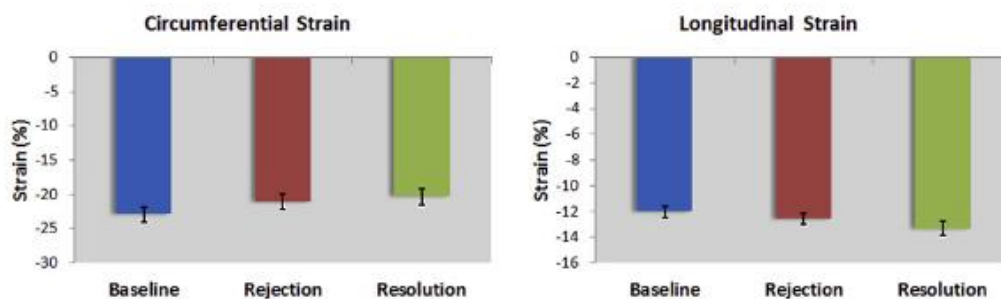


Figura 56. Strain miocárdico durante el curso del RA. Modificado referencia ⁶¹

No existen cambios en las medidas de strain longitudinal antes, durante ni después del RA.

No existieron diferencias para los parámetros de STE entre los pacientes con RA leve (14 pacientes) y moderado (16 pacientes) a lo largo del curso del RA desde la evaluación basal a la resolución (figura 57).

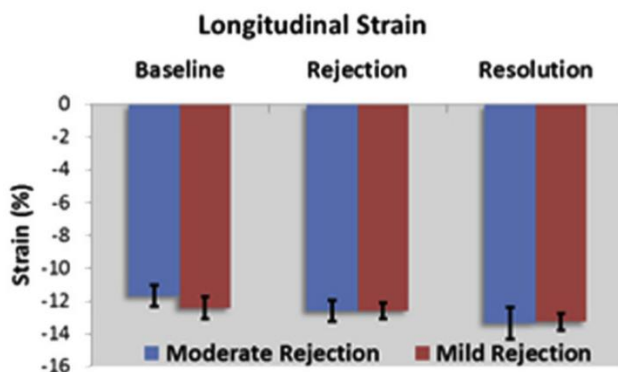


Figura 57. Strain miocárdico con RA moderado vs leve. Modificado referencia ⁶¹

No existen cambios en strain longitudinal entre rechazo moderado y leve. Igualmente no existieron diferencias a lo largo del curso del RA entre el periodo basal, rechazo y resolución.

Además en el grupo control los valores de GLS permanecieron estables en el ecocardiograma basal a los 6 meses y al año de seguimiento, sin encontrar diferencias entre estas medidas y la obtenidas de pacientes con rechazo.

2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS

2.1 Hipótesis del estudio

La monitorización de la deformación global biventricular podría ser un método apropiado para la evaluación de la función del injerto. El STE con la medida del strain global longitudinal se sabe que es una herramienta más sensible para la detección precoz de cambios de la función miocárdica que la FEVI.

Por lo tanto nuestra primera hipótesis es que mediante la obtención de los valores de referencia tanto para el strain de VI como de VD vamos a poder monitorizar de manera más fiable la evolución del injerto y detectar precozmente cualquier complicación durante el seguimiento.

El RA es la causa fundamental de morbilidad y mortalidad en los primeros 3-6 meses post-TC. Si no se tratan precozmente, los episodios de RA pueden ser más severos y recurrentes. Por ello la detección precoz en un nivel subclínico y el tratamiento apropiado para el RA es crítico. La BEM es la técnica gold estándar para el diagnóstico y se realiza de forma protocolizada el primer año post-TC ya que los episodios de RA son con frecuencia asintomáticos. Dada la naturaleza invasiva de la misma se han desarrollado herramientas no invasivas basadas en la ecocardiografía que pueden mejorar la evaluación de los pacientes TC.

Nuestra segunda hipótesis es que al ser el strain 2D una herramienta más sensible en la monitorización de la función ventricular, su monitorización más estrecha nos va a permitir descartar la presencia de RA durante el primer año post-TC y reducir así el número de BEM realizadas a cada paciente.

2.2 Objetivos

Objetivo 1: Determinar los valores de referencia basales medidos por strain 2D de función ventricular izquierda y derecha, así como su evolución en los primeros 2 años post-TC.

- Establecer valores de referencia en el post-TC inmediato para parámetros derivados STE tanto de VI como VD.
- Emplear el STE para evaluar los cambios de la función longitudinal del injerto durante los dos primeros años post-TC
- Establecer la variabilidad de la técnica STE en pacientes TC.

Objetivo 2: Evaluar qué parámetros ecocardiográficos medidos por parámetros clásicos o por STE son capaces de diagnosticar RA utilizando como gold standard la BEM.

- Describir los valores de STE según los distintos grados de RA en nuestra población.
- Analizar si los parámetros derivados del Speckle-tracking son superiores a los convencionales para detectar RA $\geq 2R$.
- Establecer un punto de corte de strain para poder excluir RA de forma segura (con elevado valor predictivo negativo) para poder reducir el número de BEM.
- Analizar si la estrategia de reducción de BEM basada en la monitorización ecocardiográfica con STE durante el primer año es una estrategia segura.

3. MATERIAL Y MÉTODOS.

Se trata de un estudio prospectivo realizado en un único centro (Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid) durante el periodo comprendido entre enero de 2010 y junio de 2013. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de la misma institución y se realizó en conformidad con los principios de la Declaración de Helsinki. Todos los participantes firmaron consentimiento informado por escrito, aceptando su participación. Todos los TC fueron realizados por el mismo equipo empleando la técnica biauricular modificada. Un patólogo y dos ecocardiografistas ciegos a los resultados obtenidos realizaron el análisis de las muestras histológicas y de los ecocardiogramas respectivamente.

Población de estudio

Se incluyeron un total de 37 pacientes trasplantados en nuestro centro entre enero 2010 y junio del 2013 que sobrevivieron pasado el primer mes post-TC. Con el fin de alcanzar los dos objetivos planteados en el estudio se utilizaron 2 cohortes de pacientes que, si bien no son idénticas, la mayoría de los pacientes incluidos pertenecen a ambas.

En una primera cohorte diseñada para excluir RA (objetivo 2) se incluyeron 34 pacientes consecutivos a los que se realizó TC en nuestro centro entre enero del 2010 y diciembre del 2012. Los criterios de exclusión fueron: el fallo precoz de VD, la presencia de rechazo mediado por anticuerpos cuando este subtipo fue diagnosticado y aquellos pacientes con ventana acústica subóptima para análisis por STE.

La mayoría de los pacientes incluidos en esta primera cohorte formaron también el segundo grupo estudiado para el objetivo 1.

En una segunda cohorte diseñada para valorar parámetros referencia de STE (objetivo 1) se incluyeron 31 pacientes a los que se realizó TC en nuestro centro, siendo la mayor parte comunes al grupo previo.

Los pacientes excluidos de este grupo fueron aquellos en los cuales la BEM coincidente con el ecocardiograma de alguno de los puntos temporales clave (3, 6, 12 o 24 meses) presentaba un grado de rechazo $\geq 2R$ (n=2), y aquellos pacientes con empeoramiento de la ventana acústica antes cumplir los 2 años de seguimiento (n=4). Con el fin de completar esta segunda cohorte y dado que la publicación del artículo centrado en este objetivo fue posterior se añadieron 3 pacientes nuevos a este segundo grupo (los cuales habían cumplido 24 meses de seguimiento).

Todos los pacientes recibieron inmunosupresión según el protocolo local (figura 58). La terapia de inducción se realizó con dos dosis de basiliximab los días 0 y 4 post-TC. La terapia de mantenimiento incluyó tacrolimus o ciclosporina, micofenolato mofetil y prednisona.

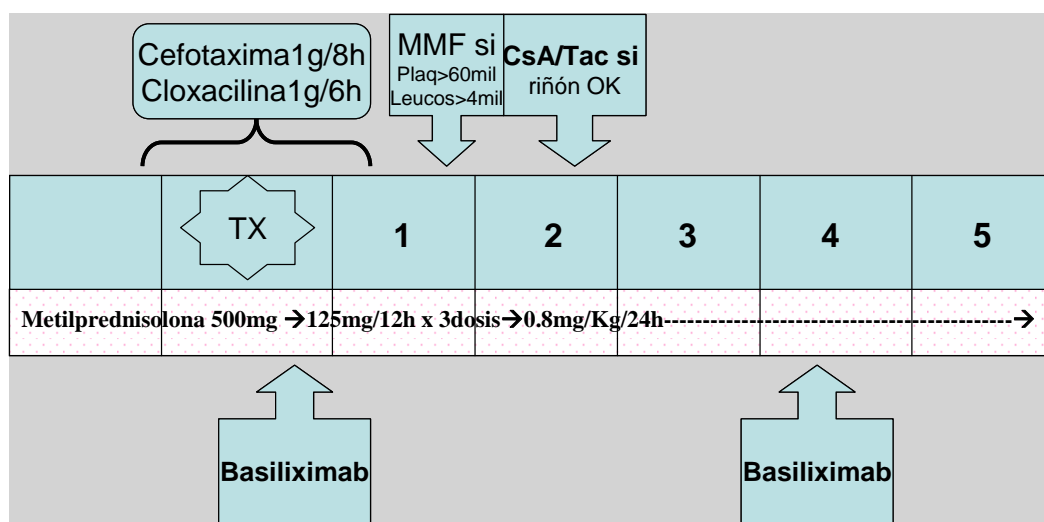


Figura 58. Protocolo de inmunosupresión

Recogida de datos

Los datos demográficos de las características del donante y de la analítica basal fueron recogidos de forma retrospectiva de nuestra base de TC. Los datos de los resultados de anatomía patológica fueron recogidos de las historias de los pacientes según el servidor Selene. Los datos de los parámetros ecocardiográficos se obtuvieron de una base de datos de la Unidad de Imagen diseñada para este estudio.

Se realizó seguimiento clínico, ecocardiográfico y BEM seriado en distintos momentos del tiempo, según el protocolo previamente establecido en nuestro centro.

3.1 Protocolo para el objetivo 1

Se realizaron los siguientes ecocardiogramas: basal (a los 14 días del TC denominándose post-TC precoz), 3, 6, 12 meses (seguimiento a medio plazo) y 24 meses (seguimiento a largo plazo post-TC), (tabla 1).

Durante el primer año se realizó biopsia endomiocárdica el mismo día del ecocardiograma (1-2 horas tras BEM) para excluir rechazo. Los pacientes fueron excluidos en caso de existir rechazo $\geq 2R$ (basado en la clasificación de la ISHLT 2005) en los momentos definidos del seguimiento, o en caso de no alcanzar los 2 años de seguimiento por empeoramiento de ventana acústica. Todos los pacientes se realizaron coronariografía e IVUS de control a 1 año como parte del protocolo habitual en nuestro centro.

El grupo control lo formaron 25 participantes sanos pareados por edad y sexo, ninguno de ellos tenía signos ni síntomas de enfermedad cardiovascular en el ecocardiograma de rutina.

FECHA	BEM	ETT
10-15 días	BEM	Eco 1
3º mes	BEM	Eco 2
6º mes	BEM	Eco 3
12º mes	BEM coronariografía IVUS	Eco 4
24º mes		Eco 5

Tabla 1. Cronograma 1 representativo del protocolo de estudio para establecer valores de referencia por STE en pacientes TC a 24 meses

Ecocardiograma

Todos los estudios se realizaron con un ecocardiógrafo IE33 de Philips de última generación con transductor S5-1, con el paciente en decúbito lateral izquierdo, de acuerdo a las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía.⁴⁵ Las imágenes de cine standard en planos apicales (4 y 2 cámaras) y las vistas paraesternales fueron grabadas empleando la imagen armónica.

El grosor del septo y la pared posterior y los diámetros telediastólico y telesistólico se determinaron por modo M y eco 2D, fueron calculados según lo descrito previamente. La FE se obtuvo según el método de Simpson biplano.¹⁰⁵

El diámetro de la aurícula izquierda, el doppler pulsado de la mitral y del tracto de salida de ventrículo izquierdo así como el gradiente del tracto de salida se estimaron según lo descrito previamente. El doppler tisular se obtuvo poniendo el volumen de muestra en el anillo medial y lateral en plano apical 4 cámaras de VI y se estimaron los ratios E/E'.

Las medidas lineales de VD, los diámetros y las áreas fueron obtenidas de acuerdo a las guías de cuantificación del VD en adultos.¹⁰⁶ Se obtuvo un plano apical de VD centrado en el propio VD (no en el VI) evitando la angulación medial o lateral, siendo fundamental mantener el ápex de VD en el centro del sector donde se despliega la parte más amplia

del diámetro basal de VD. Se registraron: diámetro basal (RV1), medio (RV2) y longitudinal de VD (RV3) (figura 59).

Igualmente para calcular la fracción de acortamiento (FAC) de VD es fundamental que el VD completo se encuentre dentro de la imagen del sector, incluyendo el ápex y la pared libre, al trazar el área incluimos las trabéculas en la cavidad.

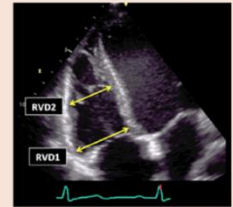

Table 7 Recommendations for the echocardiographic assessment of RV size			
Echocardiographic imaging	Recommended methods	Advantages	Limitations
<div>RV linear dimensions (inflow)*</div> <div></div>	<ul style="list-style-type: none">• Basal RV linear dimension (RVD1) = maximal transversal dimension in the basal one third of RV inflow at end-diastole in the <i>RV-focused view</i>• Mid-cavity RV linear dimension (RVD2) = transversal RV diameter in the middle third of RV inflow, approximately halfway between the maximal basal diameter and the apex, at the level of papillary muscles at end-diastole.	<ul style="list-style-type: none">• Easily obtainable• Simple• Fast• Wealth of published data	<ul style="list-style-type: none">• RV size may be underestimated due to the crescent RV shape• RV linear dimensions are dependent on probe rotation and different RV views; in order to permit inter-study comparison, the echocardiography report should state the window from which the measurement was performed.
<div>RV areas (inflow)</div> <div></div>	<ul style="list-style-type: none">• Manual tracing of RV endocardial border from the lateral tricuspid annulus along the free wall to the apex and back to medial tricuspid annulus, along the interventricular septum at end-diastole and at end-systole• Trabeculations, papillary muscles and moderator band are included in the cavity area	<ul style="list-style-type: none">• Relatively easy to measure	<ul style="list-style-type: none">• Challenging in case of sub-optimal image quality of RV free wall• Challenging in the presence of trabeculation• RV size underestimation if RV cavity is foreshortened• Due to the LV twisting motion and the crescent RV shape, the end-diastolic RV shape may not be in the same tomographic plane as the end-systolic one• May not accurately reflect global RV size (underestimation or overestimation)

Figura 59. Recomendaciones de las Guías Americanas 2015 para la evaluación del tamaño de VD. Modificado referencia ⁴⁵

La función longitudinal de VD se estudió con doppler tisular poniendo el volumen de muestra en el anillo lateral tricúspide, en el plano apical 4 cámaras de VD. Se obtuvieron imágenes congeladas para determinar la velocidad de la onda S' del anillo lateral tricúspide, al final de la espiración para minimizar el movimiento de traslación del corazón. La excursión anular del anillo tricúspide (TAPSE) fue determinada por modo M, alineando el cursor a través del anillo tricúspide en el plano apical 4 cámaras.

Se recogió la existencia de regurgitación valvular y su grado con doppler color como se realiza habitualmente, graduándose en mínima, leve, moderada o severa según la anchura de la vena contracta.

Adquisición y análisis de los estudios con Speckle tracking

Se registraron los tiempos: RR, R a apertura aórtica y mitral y R a cierre aórtico y mitral, que posteriormente fueron introducidos en el software de postprocesado Qlab 7.0 para marcar los distintos momentos del ciclo cardiaco. Por convención se define final-diástole por el pico del QRS y final-sístole por el cierre valvular aórtico.

Para el análisis de STE se adquirieron imágenes en planos apicales de 4 y 2 cámaras de VI, así como plano apical de VD centrado en el mismo (en lugar de VI), usando escala de grises convencional de ecografía bidimensional, durante respiración pausada y con registro de electrocardiograma estable. Para el análisis del strain radial y circunferencial se obtuvieron planos ejes cortos a nivel basal y medio de VI. Es fundamental para el análisis posterior de las imágenes una visualización óptima del borde endocárdico en cada vista.

Las imágenes se adquirieron siempre con zoom, sin X-Res para obtener un frame rate entre 60-90 y grabando 3 ciclos cardiacos consecutivos.

En la unidad de imagen se llevó a cabo el análisis off-line de los parámetros de deformación por dos ecocardiografistas expertos en la técnica. Se empleó el programa de Philips Qlab versión 7.0, TMQ Advanced, para medir los datos del strain por speckle tracking. El borde endocárdico se trazó de forma semiautomática colocando manualmente dos puntos en el anillo mitral lateral y septal y posteriormente el ápex de VI, obteniendo un trazo automático en un frame al final de la diástole. Aunque el software no está diseñado para el análisis del VD, empleamos el plano 3C del VI colocando los puntos

manualmente en el septo, cara lateral y ápex de VD, obteniendo igualmente un trazo automático. El operador ajustó manualmente la región de interés en los segmentos en los que el seguimiento no fue adecuado.

Los segmentos en los que a pesar del ajuste manual el seguimiento no fue correcto fueron excluidos. Cuando el strain no pudo ser obtenido en al menos 4 de 6 segmentos por vista ecocardiográfica, la evaluación del strain se consideró subóptima y esa vista apical fue excluida del análisis.

Se determinó pico sistólico de strain longitudinal por 2D STE en planos apicales 4 y 2 cámaras, según modelo de 12 segmentos del VI (figura 60) y se realizó la media para obtener el strain global longitudinal del ventrículo izquierdo (GLS VI)^{38,45,107}

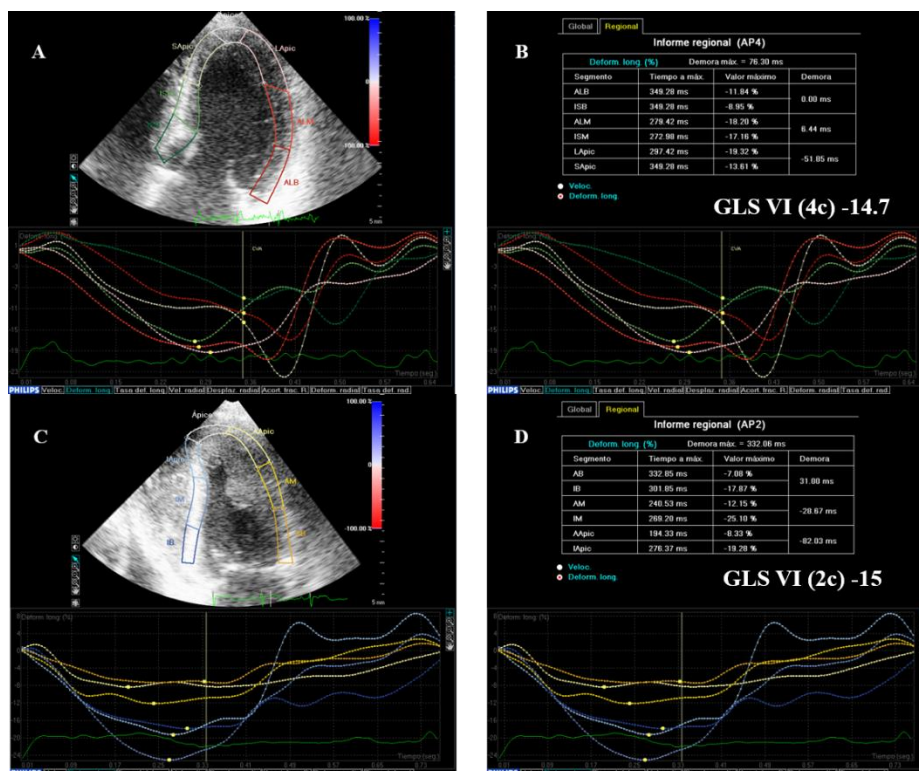


Figura 60. GLS VI obtenido a través del Qlab 7.0 según modelo de 12 segmentos del VI

Ejemplo representativo en paciente TC donde el GLS VI se obtiene como la media de los picos de strain longitudinal en los planos apicales 4 y 2 cámaras. A y B: curvas de strain longitudinal en plano apical 4C, C y D: curvas de strain en plano apical 2C

El ventrículo derecho se dividió en 6 segmentos standard (basales, medios y apicales para la pared libre y septal de VD). Igualmente se determinó el pico sistólico de strain longitudinal en los 6 segmentos del VD (figura 61) y se realizó la media para obtener el strain global longitudinal del ventrículo derecho (GLS VD). El strain de la pared libre de VD se obtuvo haciendo la media de los 3 segmentos de la cara lateral de VD: basal, medio y apical.⁴⁵

El análisis se realizó considerando 12 segmentos individuales del VI: 4 basales, 4 medios y 4 apicales, así como 6 segmentos individuales de VD. La longitud de los 3 segmentos de VI y de VD fue la misma.

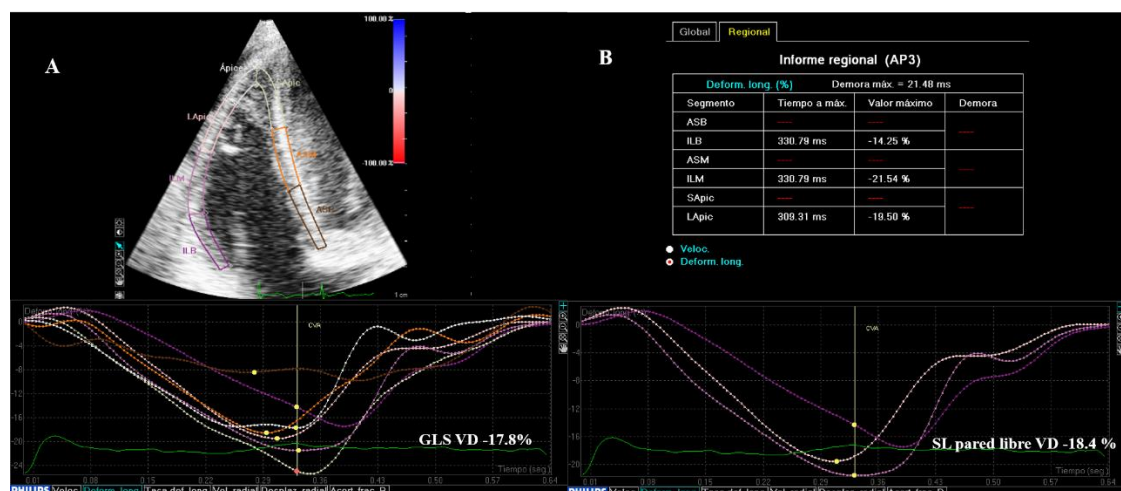


Figura 61. GLS VD obtenido a través del Qlab 7.0 según modelo de 6 segmentos del VD

Ejemplo representativo en paciente TC donde se obtiene strain de VD en plano apical centrado en el propio VD. A: curvas de strain longitudinal de los 6 segmentos del VD (GLS VD), B: curvas de strain de los 3 segmentos de la cara lateral de VD (SL pared libre VD)

La reproducibilidad intraobservador de las medidas de strain fue evaluada en una submuestra de 10 pacientes trasplantados cardiacos seleccionados 3 meses después de la evaluación inicial, siendo el ecocardiografista ciego a los resultados previos. La reproducibilidad interobservador fue evaluada en la misma submuestra por un segundo ecocardiografista ciego a los datos previos. La reproducibilidad fue analizada siguiendo

los mismos pasos explicados previamente para el cálculo de las medidas de strain de VI y VD empleándose siempre la misma estación de trabajo para el análisis.

Análisis estadístico

Todas las variables del estudio fueron testadas para valorar su distribución según el test de Kolmogorov-Smirnov, rechazándose el supuesto de la normalidad cuando la significación alcanzada en la prueba fuera >0.05 .

Las variables categóricas se presentan como frecuencias y porcentajes y las variables continuas se expresan como media \pm desviación standard (o mediana y rango intercuartílico (ICR) en las que no se ajustan a la distribución normal).

Para calcular las diferencias entre grupos se utilizaron el test de Chi cuadrado para comparar variables categóricas y la prueba t de Student para muestras independientes para las variables continuas. Un valor de la $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Se seleccionaron los parámetros predictores de rechazo agudo por su significación estadística en el análisis univariante ($p < 0,05$) y se introdujeron estas variables en un análisis multivariante discriminante. Se seleccionó el mejor punto de corte de los parámetros individuales mediante curvas ROC, con el objetivo de diferenciar entre los grupos que presentaban o no rechazo agudo. Se eligió como punto de corte el valor de la curva ROC más cercano a la esquina superior izquierda de la curva, que es el que se asocia a la sensibilidad (S) y especificidad (E) óptimas de cada variable para excluir el rechazo agudo. Este punto de corte fue el utilizado para definir el mejor valor para introducir en el análisis de regresión. Para el análisis multivariante se utilizó una regresión logística binaria con pasos hacia delante.

Se realizó una curva de supervivencia (Kaplan Meier) libre de eventos (muerte o re-TC) dividiendo los pacientes TC en dos grupos (grupo TC entre enero 2000 a diciembre del 2009 y grupo 2 TC entre enero del 2010 a diciembre 2015) los cuales fueron comparados mediante el test estadístico long rank.

Las comparaciones entre sujetos de las variables numéricas a lo largo de ecocardiogramas seriados en el tiempo fueron evaluadas mediante el método de análisis de varianza para medidas repetidas (ANOVA) con 5 niveles: 14 días, 3 meses, 6 meses, 12 meses y 24 meses post-TC. Las diferencias entre los pacientes TC y los controles fueron determinadas en cada momento del seguimiento usando el test de ANOVA para datos apareados y el test de Bonferroni.

La reproducibilidad inter e intra-observador en el análisis ecocardiográfico del STE se evaluó mediante el coeficiente de correlación intraclass (ICC) y los gráficos de Bland-Altman.

El análisis estadístico fue realizado empleando el programa SPSS versión 17.0 (SPSS INC; Chicago, Illinois, estados Unidos). Un valor de la $p < 0.05$ fue considerado significativo.

3.2 Protocolo para el objetivo 2

Hasta hace unos años la monitorización del rechazo celular se realizaba exclusivamente mediante el estudio anatomopatológico de muestras obtenidas por BEM. El objetivo es la detección precoz del rechazo y su tratamiento, y en función de ello la determinación del grado de inmunosupresión necesaria para cada paciente.

Desde 2010, dada la baja incidencia de RA en los años previos (que en su mayoría han sido de bajo grado sin repercusión hemodinámica) y la mejoría de las técnicas ecocardiográficas para la detección del RA y el estudio funcional del injerto cardiaco, se

modificó el calendario de seguimiento del RA. El cronograma de BEM y ecocardiogramas durante el primer año se muestra en la tabla 2.

ECHA		BEM	ECOCARDIO
10 días			1º Eco
15 días		1ª BEM	
20 días			2º Eco
1º mes		2ª BEM y Coronariografía + IVUS	3º Eco
45 días			4º Eco
2º mes		3ª BEM	5º Eco
80 días			6º Eco
3º mes		4ª BEM	
100 días			7º Eco
4º mes		5ª BEM	8º Eco
5º mes		Sólo si precisa	9º Eco
6º mes		6ª BEM	10º Eco
12º mes		7ª BEM y Coronariografía + IVUS	11º Eco

Tabla 2. Cronograma 2 que representa el protocolo de seguimiento de rechazo agudo el primer año post-TC.

En el quinto mes se realizará biopsia sólo en caso de haber presentado rechazo agudo previo.

Biopsias extraordinarias

1.- En caso de RA tratado: la biopsia control se efectuará los 7-10 días de la que motivó el tratamiento. En caso de rechazo controlado se volverá al régimen anteriormente expuesto de biopsias electivas.

2.- En caso de sospecha clínica de RA.

Se realizaron un total de 235 pares de BEM y ecocardiogramas (media de 7 BEM por paciente; rango intercuartílico 6-8). Los pacientes se realizaron ecocardiogramas entre 1-

2 horas tras BEM. Se incluyeron 34 pacientes consecutivos TC entre enero 2010 y diciembre 2012 en el Hospital Puerta de Hierro Majadahonda.

Existieron dos modalidades de seguimiento en los pacientes para el protocolo de detección del rechazo agudo que se desglosan a continuación.

Modalidad 1: Consultas programadas para ecocardiograma de seguimiento de rechazo.

El paciente acudió al área de Hospital de Día de Cardiología o a la Consulta de Cardiología tras realizarse las siguientes pruebas: analítica, electrocardiograma, radiografía de tórax y ecocardiograma para valoración de rechazo. En la consulta se realizó seguimiento clínico y se registró peso, presión arterial y temperatura. Los ecocardiogramas se realizaron según el mismo protocolo referido para conseguir el objetivo 1. El análisis de los resultados derivados del STE fue realizado e informado a los clínicos de TC en el mismo día de la realización del ecocardiograma.

Modalidad 2: Ingresos programados para biopsia endomiocárdica.

Los pacientes ingresaron en el área de Hospital de Día de Hemodinámica. La BEM se realizó con el paciente en ayunas o tras desayuno ligero. Además de la propia BEM también se obtuvo: peso, presión arterial, temperatura, analítica, electrocardiograma, radiografía tórax y ecocardiograma de protocolo.

Protocolo de obtención y procesado de las BEM

Las BEM se realizaron en el Laboratorio de Hemodinámica. La vía de acceso venoso fue preferentemente vena femoral o yugular interna.

Material:

- Alambre guía.

- 2 viales de anestésico local.
- Sistema de punción de Seldinger.
- Introdutor largo especial de biopsias.
- Catéter Pigtail.
- Biotomo largo.
- Anaclín con formol (rellenar hasta la mitad aproximadamente).
- Contraste radiológico.
- Sistema de cápsulas para medida de presión.

Método:

Se aplica anestesia local según la práctica habitual de la zona donde se va a realizar la punción. Se punciona la vía venosa según técnica habitual de Seldinger. A continuación a través de la guía se introducen el introdutor largo montado en el pigtail. Se asciende por el sistema venoso hasta el ventrículo derecho (VD). La posición óptima del tubo de rayos es la posteroanterior (PA). Una vez que el introdutor llega al VD, se retira el pigtail, debiendo quedar el introdutor en el tracto de entrada del VD próximo al tabique interventricular. El siguiente paso es comprobar la situación con una inyección de contraste. En una proyección OAI 45°, debe estar orientada la punta del introdutor hacia el tabique interventricular, en ese momento se comprueba con una inyección de contraste. Posteriormente se lava de contraste el sistema de introdutor con suero a través del colateral. A continuación se introduce el biotomo. Cuando se encuentra en la curva del introdutor y antes de salir por la parte distal del introdutor se presiona en el biotomo (con esta acción se abren las pinzas), para evitar perforaciones (menos probable si las pinzas están abiertas). Posteriormente se comprime contra el endocardio, se acciona hacia atrás el biotomo (para cerrar las pinzas), tirando a continuación de todo el sistema, notando un leve tirón que indica que hemos obtenido una muestra de biopsia.

Finalmente se introduce la biopsia en formol al 4%. La muestra tiene que tener un color rojo y tener un tamaño adecuado. Se deben obtener una media de 4-6 fragmentos de biopsias que son transportados al Servicio de Anatomía Patológica.



Figura 62. Técnica para la biopsia endomiocárdica

Análisis Anatomopatológico

Las muestras son procesadas con técnica estándar e incluidas en parafina. Del bloque de parafina se realizan secciones múltiples de 4 micras de espesor.

Se cortan varias secciones de al menos tres profundidades y se colocan sobre 3 portaobjetos que se tiñen con hematoxilina eosina y uno con tricrómico de Masson a elección del patólogo. Con el tejido sobre parafina en caso necesario se pueden realizar técnicas de inmunoperoxidasa con anticuerpos específicos y PCR para infecciones oportunistas.

Actualmente el análisis de tres fragmentos se considera una muestra representativa para la detección de RA. Las muestras se clasificaron según la clasificación de la ISHLT de 2005 en sin RA, RA 1R, 2R y 3R.

Grados de rechazo celular y tratamiento

La mayor parte de las veces el rechazo celular es asintomático y el diagnóstico se hace mediante BEM siguiendo una clasificación pronóstica según la severidad histológica.

Esta clasificación se revisó en el año 2005 adaptándola a los conocimientos actuales dada la importancia que tienen los diferentes hallazgos patológicos y su necesidad de tratamiento. El tratamiento generalmente depende del tiempo que ha transcurrido tras el TC, la severidad del rechazo (en particular la presencia o no de compromiso hemodinámico), y los protocolos de cada centro (figura 63).

TABLA 3. Tipos de rechazo en el trasplante cardiaco y actitud terapéutica		
Tipo	Características	Tratamiento
Agudo celular	Grado 0. Sin evidencia de rechazo (antiguo 0)	Ninguno
	Grado 1R (rechazo leve) (antiguos 1A, 1B y 2) Infiltrado linfocitario focal, intersticial y/o perivascular con no más de un foco con infiltrado inflamatorio agresivo y/o daño miocitario	Variable. En algunos centros durante el primer mes postrasplante, si hay necrosis miocitaria: prednisona (1-3 mg/kg v.o. durante 3 días ± reducción progresiva de la dosis) A partir del segundo mes postrasplante: ajustar la dosis de mantenimiento
	Grado 2R (rechazo moderado) (antiguo 3A) Dos o más focos de infiltrados agresivos con daño celular asociado	Primeros 3 meses postrasplante: metilprednisolona i.v. (500-1.000 mg/día durante 3 días) A partir del cuarto mes postrasplante: prednisona (1-3 mg/kg v.o. durante 3 días ± reducción progresiva) Biopsia en 1-4 semanas
Agudo humoral	Grado 3R (rechazo severo) (antiguos 3B y 4) Infiltrado inflamatorio difuso con necrosis miocítica ± edema ± hemorragia ± vasculitis	Si no hay compromiso hemodinámico: metilprednisolona i.v. (500-1.000 mg/día durante 3 días) Si hay compromiso hemodinámico: metilprednisolona i.v. ± OKT3 i.v. Biopsia en 1-2 semanas
	Mediado por Ig y Ac preformados frente a HLA o ABO. Edema celular e intersticial, infiltrado inflamatorio, vasculitis y necrosis miofibrilar Inmunofluorescencia o inmunohistoquímica (CD68 y/o C4d) positivas	Plasmaféresis, ciclofosfamida, Ig hiperinmunitaria
Hiperagudo	Mediado por Ac preformados contra el receptor	Asistencia mecánica (retrasplante)

v.o.: vía oral; i.v.: vía intravenosa; Ig: inmunoglobulinas; Ac: anticuerpos.

Figura 63. Tipos de RA y actitud terapéutica

Angiografía

Se evaluó el desarrollo de enfermedad vascular del injerto (EVI) con coronariografía e IVUS en todos los pacientes al año post-TC, tal y como está programado de rutina por el equipo de TC. Todos fueron revisados por un cardiólogo experimentado ciego al estado clínico, la ecocardiografía y las biopsias. La EVI se clasificó de acuerdo a las guías de la ISHLT (figura 64).¹⁰⁸

Table 2 Recommended Nomenclature For Cardiac Allograft Vasculopathy

ISHLT CAV₀ (Not significant): No detectable angiographic lesion
ISHLT CAV₁ (Mild): Angiographic left main (LM) <50%, or primary vessel with maximum lesion of <70%, or any branch stenosis <70% (including diffuse narrowing) without allograft dysfunction
ISHLT CAV₂ (Moderate): Angiographic LM <50%; a single primary vessel ≥70%, or isolated branch stenosis ≥70% in branches of 2 systems, without allograft dysfunction
ISHLT CAV₃ (Severe): Angiographic LM ≥50%, or two or more primary vessels ≥70% stenosis, or isolated branch stenosis ≥70% in all 3 systems; or ISHLT CAV1 or CAV2 with allograft dysfunction (defined as LVEF ≤45% usually in the presence of regional wall motion abnormalities) or evidence of significant restrictive physiology (which is common but not specific; see text for definitions)
<i>Definitions</i>
a). A "Primary Vessel" denotes the proximal and Middle 33% of the left anterior descending artery, the left circumflex, the ramus and the dominant or co-dominant right coronary artery with the posterior descending and posterolateral branches.
b). A "Secondary Branch Vessel" includes the distal 33% of the primary vessels or any segment within a large septal perforator, diagonals and obtuse marginal branches or any portion of a non-dominant right coronary artery.
c). Restrictive cardiac allograft physiology is defined as symptomatic heart failure with echocardiographic E to A velocity ratio >2 (>1.5 in children), shortened isovolumetric relaxation time (<60 msec), shortened deceleration time (<150 msec), or restrictive hemodynamic values (Right Atrial Pressure >12mmHg, Pulmonary Capillary Wedge Pressure >25 mmHg, Cardiac Index <2 l/min/m ²)

Figura 64. Nomenclatura recomendada por la ISHLT para la vasculopatía del injerto ¹⁰⁸

4. RESULTADOS

4.1 Resultados obtenidos para el objetivo 1

4.1.1 Población de estudio

Se siguieron 31 pacientes trasplantados cardíacos con ecocardiogramas seriados durante 2 años. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la edad y el sexo en pacientes TC respecto a controles (tabla 3). La edad media de los donantes fue 35.1 ± 10.7 años.

	Receptores (n=31)	Controles (n=25)	P
Edad	53.1 ± 12.6	46.4 ± 12.7	0.16
HTA	35.5%	5.0%	0.01
HC	41.9%	5.0%	0.004
Diabetes	21.4%	0%	0.03
Fumador	54.8%	20.0%	0.02
Mujer	25.8%	44.0%	0.32

HC: Hipercolesterolemia; HTA: Hipertensión

Tabla 3. Características basales clínicas de los receptores de TC y controles.

La media del tiempo de isquemia fue 221.8 ± 64.1 minutos y el tiempo de circulación extracorpórea fue 134.2 ± 38.7 minutos. La mediana de seguimiento fue de 32.5 ± 9.1 meses (rango intercuartílico: 20-49 meses). Respecto del total 29 pacientes (93.5%) completaron 2 años de seguimiento. La supervivencia fue 90.3%. De los 3 pacientes que fallecieron durante el seguimiento uno fue por enfermedad vascular del injerto severa, otro por neoplasia gástrica y el tercero experimentó muerte súbita. El paciente con vasculopatía severa del injerto falleció a los 18 meses por esta razón, y en el último ecocardiograma

de seguimiento de 12 meses los valores de strain longitudinal VI fueron -17.1 y -19.8 para el strain de la pared libre de VD, similares al resto de valores de strain de la cohorte.

4.1.2 Datos ecocardiográficos

Se incluyeron un total de 150 ecocardiogramas. Se realizó análisis de strain basalmente en 348 segmentos del ventrículo izquierdo y 171 segmentos del ventrículo derecho y de 1355 segmentos del ventrículo izquierdo y 649 del ventrículo derecho durante el seguimiento. El análisis de la deformación para determinar el strain no fue posible por ventana acústica subóptima en 24 (6.4%) segmentos del VI y 15 (8.1%) segmentos del VD en el examen inicial y 73 (5.1%) segmentos del VI y 65 (9.0%) segmentos del VD durante el seguimiento.

4.1.3 Parámetros del ventrículo izquierdo

Los parámetros convencionales se muestran en la tabla 4. Después del TC de forma precoz se observa un aumento del grosor del septo (SIV), que disminuye progresivamente durante el seguimiento (basal 12.7 ± 2.3 mm vs 11.0 ± 1.0 mm a los 2 años post-TC, $p = 0.016$), aunque permanece siempre más engrosado respecto a los controles. La FEVI permanece preservada desde el comienzo, sin cambio durante la evolución.

Se observa en el primer mes post-TC un aumento del índice de Tei en los trasplantados respecto a los controles (0.75 ± 0.3 vs 0.54 ± 0.1 $p=0.03$), con una normalización precoz a los 3 meses (0.56 ± 0.2 vs 0.54 ± 0.1 , $p=0.75$).

	Controles	Basal (14 días)	3 meses	6 meses	1 año	2 años	P de la tendencia
SIV(mm)	9.3 ± 1.9	12.7 ± 2.3*	11.6 ± 1.5*	11.3 ± 1.3*	11.0 ± 1.0**	11.0 ± 1.0*	0.016
FEVI (%)	62.4 ± 5.4	64.1 ± 8.0	64.5 ± 9.5	64.8 ± 8.4	63.3 ± 8.0	63.0 ± 6.4	0.94
Indice de Tei VI	0.54 ± 0.1	0.75 ± 0.3**	0.56 ± 0.2	0.51 ± 0.2	0.54 ± 0.2	0.57 ± 0.1	0.02
GLS VI (%)	-20.7 ± 2.8	-17.7 ± 3.0**	-17.7 ± 3.6**	-18.2 ± 3.3**	-17.5 ± 2.1*	-20.0 ± 3.7	0.20

SIV = septo interventricular; FEVI = fracción de eyección de VI; GLS VI= strain global longitudinal de ventrículo izquierdo.

* p<0.01, **p< 0.05

Tabla 4. Evolución de los parámetros de función ventricular izquierda a los 2 años post-TC.

El GLS VI se encuentra reducido en comparación con el grupo control inicialmente después del trasplante (-17.7±3.0% vs -20.7%±2.8%, p =0.02), y aumenta de forma progresiva durante el seguimiento. A los 2 años post-TC se observa normalización completa de los valores GLS VI (-20.0±3.7 % vs. -20.7±2.8%, p=0.60), (figuras 65 y 66).

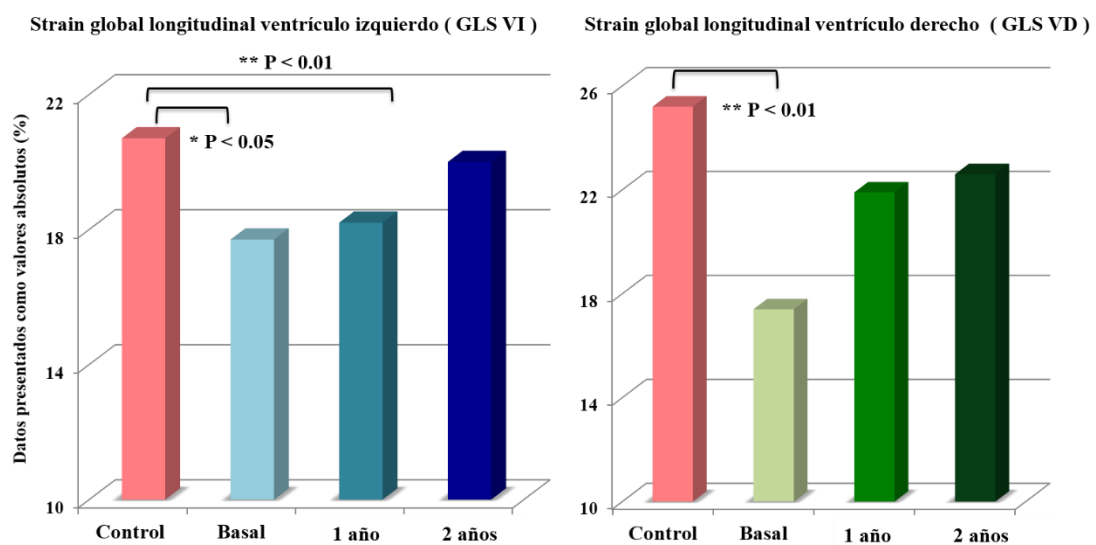


Figura 65. Evolución del Strain longitudinal VI y VD a los 2 años post-TC.

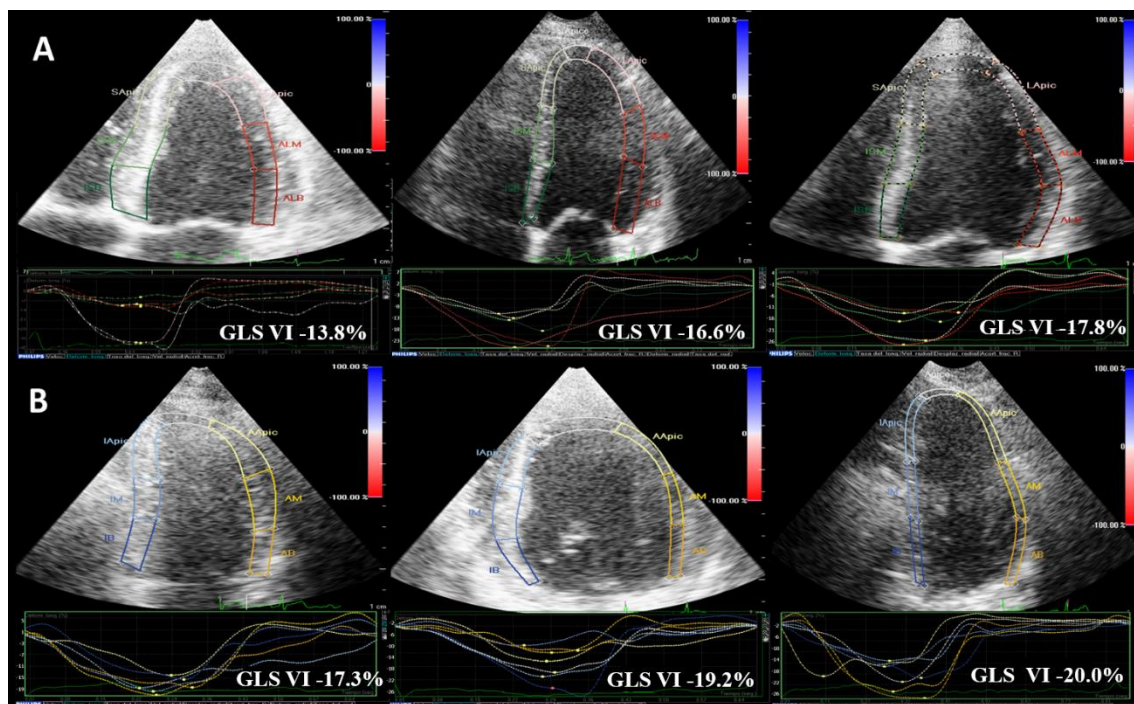


Figura 66. Evolución de la función de VI por Speckle-tracking después del TC

En las columnas se muestra la evolución basal, 1 año y 2 años de las curvas de GLS VI de un paciente TC. A: plano apical 4 cámaras, B: plano apical 2 cámaras.

4.1.4 Parámetros del ventrículo derecho

La evolución de los parámetros del ventrículo derecho se muestra en la tabla 5. De forma precoz, después del TC se observa un descenso del TAPSE, aumentando de forma progresiva durante el seguimiento (basalmente 11.9 ± 2.9 mm vs. 19 ± 3.6 mm a los 2 años post-TC, $p < 0.001$). Por el contrario, la FAC muestra valores normales (aunque menores que el grupo control) en el periodo postoperatorio inmediato y permanece sin cambios durante el seguimiento (basalmente $45.4 \pm 9.8\%$ vs $45.6 \pm 8.4\%$ a los 2 años post-TC, $p = 0.99$).

	Controles	Basal (14 días)	3 meses	6 meses	1 año	2 años	ANOVA de la tendencia
TAPSE (mm)	23.1±4.3	11.9±2.9*	14.5±3.2*	16.1±3.3*	16.6±4.0*	19.0±3.6*	< 0.001
AD VD(cm)	17.7±3.6	19.6±6.1	17.4±5.6	18.5±4.6	18.3±4.0	18.0±4.8	0.71
AS VD (cm)	8.7±2.4	10.3±3.8	9.5±3.6	9.9±3.0	11.0±3.3**	10.1±3.4	0.57
FAC VD (%)	51.2±7.4	45.4±9.8**	45.4±8.6**	44.8±10.0**	44.4±8.9**	45.6±8.4**	0.99
GLS VD (%)	-25.2±4.1	-17.4±3.5*	-18.9±4.3*	-19.8±4.2*	-21.9±4.7	-22.6±3.3	0.001
LS Pared libre VD (%)	-29.4±3.6	-18.1±4.4*	-22.3±3.4*	-23.4±5.4*	-25.3±7.6	-26.9±5.4	0.001
LS Septal VD (%)	-19.0±3.0	-16.1±4.5**	-15.6±3.9*	-16.4±4.0**	-18.4±5.5	-17.9±3.3	0.15
Índice de Tei VD	0.5±0.1	0.80±0.2*	0.63±0.2	0.63±0.2	0.69±0.2**	0.76±0.3**	0.25
S' TDI (cm/s)	12.3±1.5	9.6±2.1*	10.7±2.7*	10.7±1.7*	11.1±3.1	12.3±3.7	0.02

VD: ventrículo derecho, TAPSE: excursión del anillo tricúspide, FAC: acortamiento de área fraccional, GLS: strain global longitudinal de ventrículo derecho, LS: strain longitudinal, S': onda sistólica del anillo tricúspide por DTI.

* p<0.01, **p< 0.05

Tabla 5. Evolución de los parámetros de función ventricular derecha a los 2 años post-TC

Los valores de GLS VD aumentan de forma progresiva (basalmente -17.4±3.5% vs -22.6±3.3 % 2 años post-TC, p=0.001), alcanzando niveles normales 1 año post-TC (-21.9±4.7% vs -25.2±4.1% en controles, p=0.27). Los mismos hallazgos fueron observados en los valores de strain de la pared septal y pared libre del VD (figuras 65, 67 y 68).

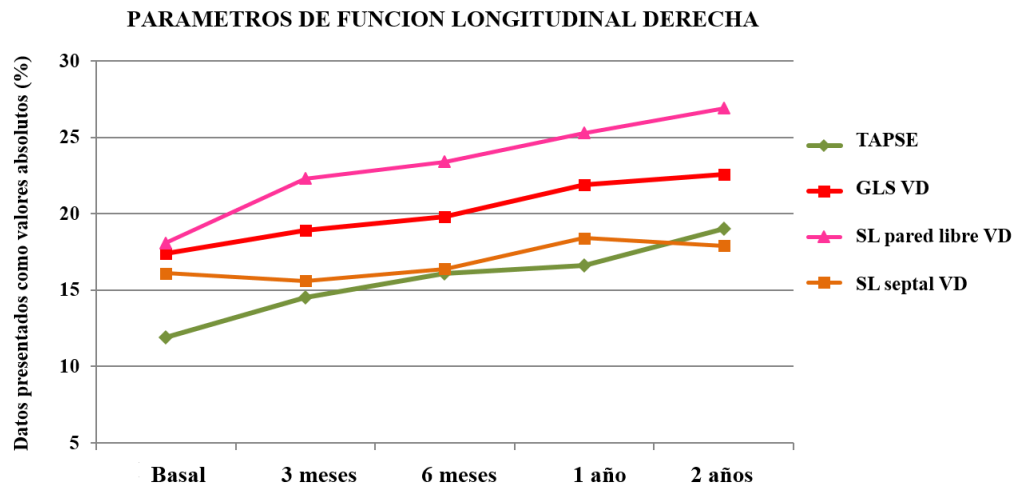


Figura 67. Evolución de los parámetros de función longitudinal derecha a los 2 años post-TC

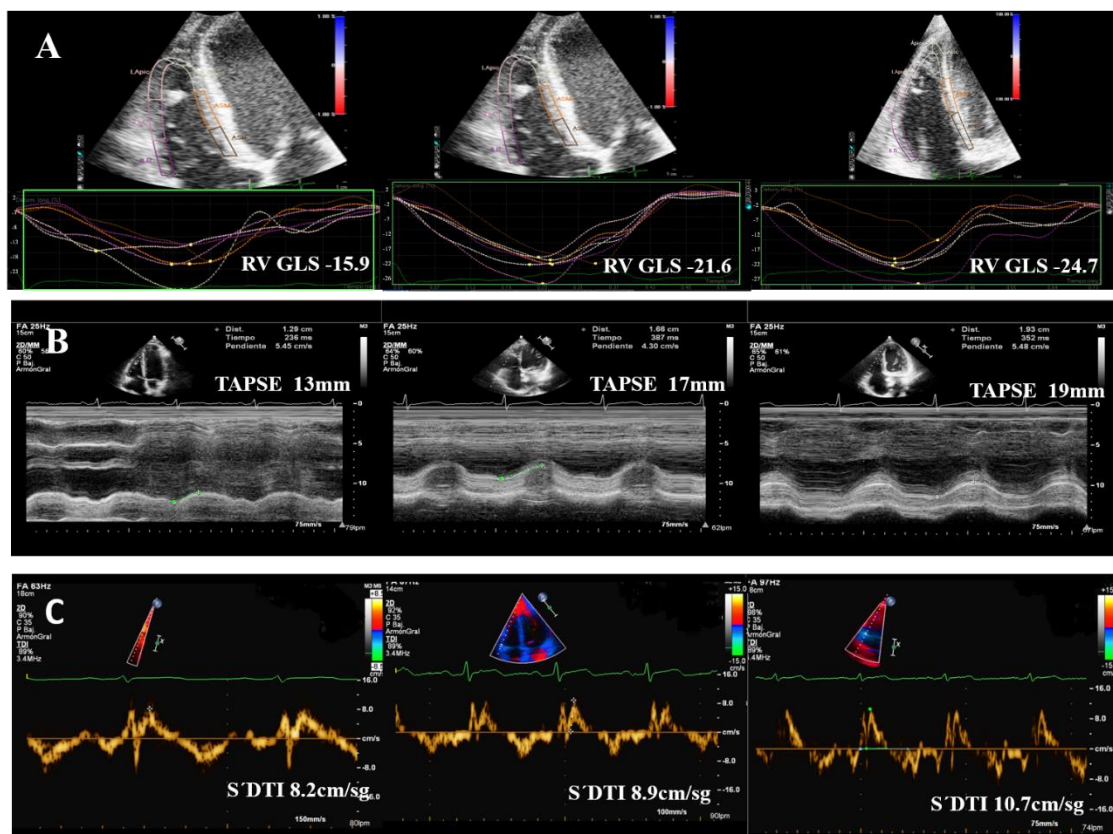


Figura 68. Evolución de las medidas de función longitudinal VD en un paciente TC

A. basalmente GLS VD reducido, con valores normales a 1 y 2 años post-TC. B y C: Evolución del TAPSE y onda S' por DTI del anillo tricúspide con aumento progresivo durante el seguimiento hasta su completa normalización.

El índice de Tei del VD estaba aumentado el primer mes post-TC comparado con controles (0.8 ± 0.2 vs 0.5 ± 0.1 , $p < 0.01$) y permaneció anormal durante todo el seguimiento.

La velocidad sistólica del anillo tricúspide estaba reducida en el ecocardiograma precoz (basalmente 9.6 ± 2.1 cm/sec vs. 12.3 ± 1.5 cm/sec controles, $p < 0.01$), adquiriendo valores normales al año post-TC respecto al grupo control (11.1 ± 3.1 cm/sec vs 12.3 ± 1.5 cm/sec, $p = 0.054$).

La reproducibilidad de las medidas de strain fue excelente. El coeficiente de correlación intraclase (ICC) para GLS VI fue 0.97 (0.93-0.99) y 0.91 (0.64-0.98) para la variabilidad inter e intraobservador respectivamente, el coeficiente de correlación de concordancia (CCC) para GLS VI fue 0.94 (0.86-0.98) y 0.84 (0.47-0.96) para variabilidad inter e intraobservador respectivamente. El ICC para el GLS VD fue 0.94 (0.76-0.98) y 0.97 (0.90-0.99) para variabilidad inter e intraobservador respectivamente, el CCC para GLS VD fue 0.95 (0.82-0.99) y 0.87 (0.58-0.96) para la variabilidad inter e intraobservador (figura 69).

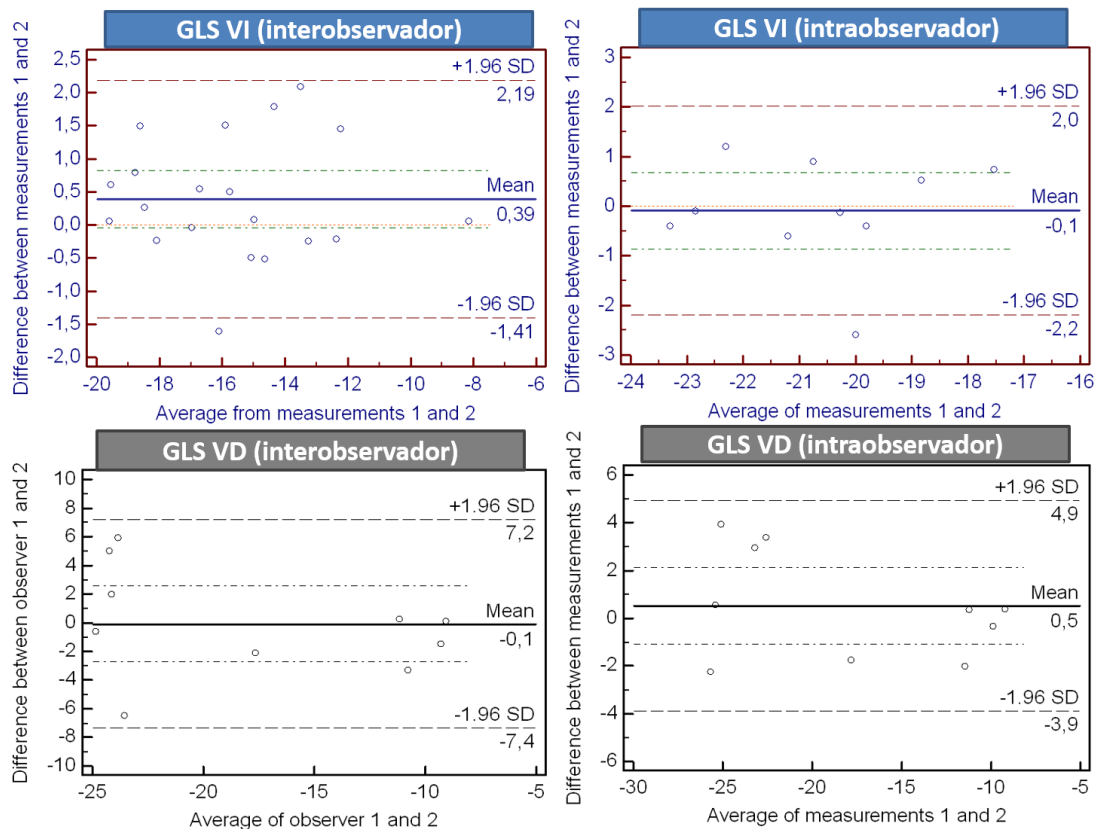


Figura 69. Análisis de Bland-Altman para la variabilidad inter e intraobservador

4.1.5 Función diastólica

Los pacientes TC muestran disfunción diastólica en la fase precoz post-TC, con índices diastólicos anormales respecto al grupo control. Estos parámetros aumentan de forma progresiva hasta su normalización, permaneciendo alterado solo el índice E/A (1.9 ± 0.7 a los 2 años post-TC vs 1.3 ± 0.5 control $p=0.05$). Los cambios en los parámetros de la función diastólica se muestran en la tabla 6.

	Controles	Basal (14 días)	3 meses	6 meses	1 año	2 años	P de la tendencia
E/A ratio	1.3 ± 0.5	2.4 ± 0.8 *	1.9 ± 0.7 *	1.9 ± 0.6 *	1.9 ± 0.6 *	1.9 ± 0.7 *	0.08
DT (ms)	187.5 ± 47.5	144.2 ± 57 **	147.5 ± 43 **	153.9 ± 32**	151.5 ± 37**	168.5 ± 39	0.71
IVRT (ms)	97.3 ± 9.0	82.0 ± 14.0 **	93.2 ± 13.0	99.0 ± 19.3	95.0 ± 19.8	96.7 ± 12.8	0.10
E'm (cm/s)	10.8 ± 2.6	6.8 ± 1.6*	8.7 ± 1.9	8.8 ± 2.3	9.3 ± 2.6	9.0 ± 2.3	0.17
E'l (cm/s)	14.8 ± 3.1	11.2 ± 3.5**	13.1 ± 3.5	13.7 ± 4.1	14.0 ± 3.9	14.0 ± 3.5	0.34
E/E'm	7.9 ± 1.5	13.4 ± 3.7 *	10.0 ± 3.0	9.6 ± 3.1	8.9 ± 2.6	9.4 ± 3.9	0.04
E/E'l	5.9 ± 1.5	8.5 ± 2.8**	6.7 ± 1.9	6.5 ± 3.0	6.2 ± 2.7	6.2 ± 2.0	0.29
NTproBNP (pg/ml)		9324.7 ± 8256.7	1257.1 ± 955.3	905.0 ± 922.0	558.3 ± 413.0	450.0 ± 349.1	0.01

A: velocidad tardía del llenado mitral; DT: tiempo de deceleración de la onda E; E: velocidad precoz del llenado mitral; E/A: ratio de la velocidad precoz y tardía del llenado mitral; E' velocidad precoz del anillo mitral por doppler tisular; IVRT: tiempo de relajación isovolumétrica.

* P < 0.01, ** P < 0.05 comparado con controles en cada período

Tabla 6. Evolución de los parámetros diastólicos a los 2 años post-TC.

Las velocidades diastólicas medidas por DTI de los anillos lateral y medial estaban reducidas de forma significativa el primer mes post-TC comparado con los controles (11.2±3.5cm/sec vs 14.8±3.1cm/sec, p<0.05 y 6.8±1.6 cm/sec vs. 10.8±2.6 cm/sec, p<0.001, respectivamente). Igualmente el índice E/E' de los anillos lateral y medial estaba elevado de forma precoz post-TC (8.5±2.8 vs 5.9±1.5, p<0.03 y 13.4±3.7vs 7.9±1.5, p<0.001). Todas las velocidades e índices diastólicos por DTI alcanzaron valores normales a los 3 meses (figura 70 y 71).

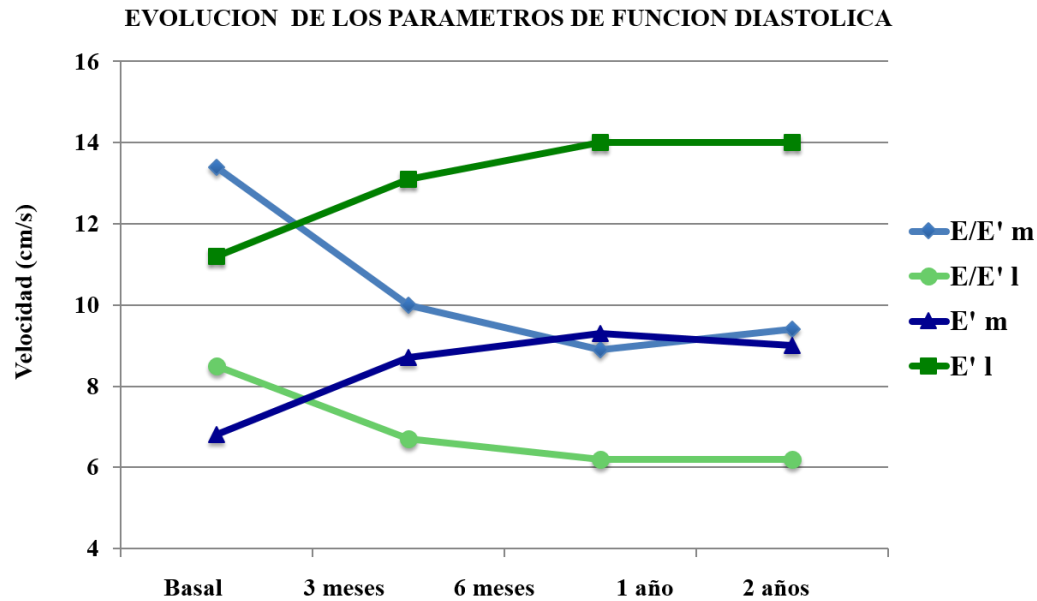
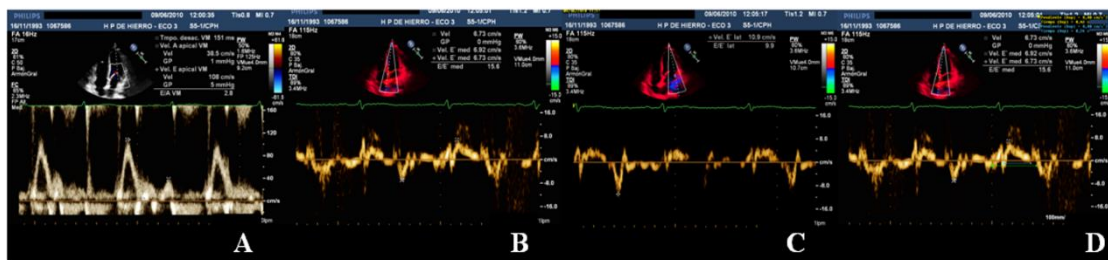


Figura 70. Evolución de los parámetros diastólicos por DTI a los 2 años post-TC

Ecocardiograma basal (7 días)



Ecocardiograma de control (50 días)

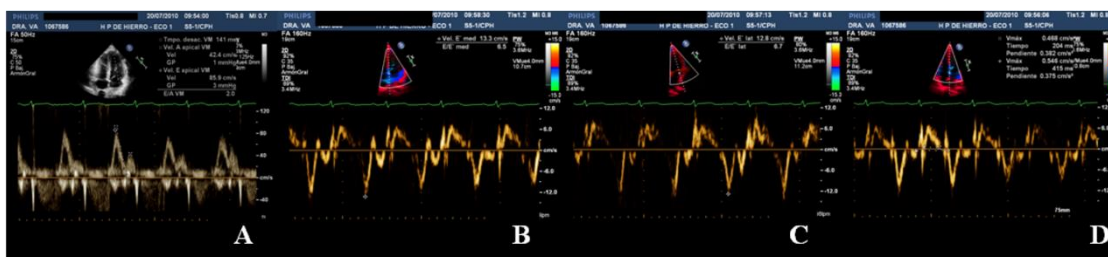


Figura 71. Evolución de los parámetros basales (día 7) y a los 50 días de un paciente TC

Se visualiza completa normalización de los parámetros medidos por DTI a los 50 días post-TC, a pesar de persistir índice E/A 2.

Del mismo modo el IVRT estaba reducido de forma significativa en el post-TC precoz respecto a los controles ($82.0 \pm 14\text{ms}$ vs $97.3 \pm 9\text{ms}$, $p < 0.05$) y alcanzó valores normales a

los 3 meses ($93.2 \pm 13.0\text{ms}$ vs $97.3 \pm 9.0\text{ms}$, $p=0.33$). El DTE fue el último parámetro diastólico que se normalizó tardíamente, a los 2 años post-TC. En el mismo sentido, el NT pro-BNP estaba incrementado en el postoperatorio precoz y se redujo de forma significativa durante el seguimiento, pero nunca llega a adquirir valores en rango de la normalidad.

4.2 Resultados obtenidos para el objetivo 2

4.2.1 Población de estudio

Se analizaron un total de 235 pares de BEM y exámenes ecocardiográficos en 34 pacientes. La edad media fue 51 ± 12.3 años, el 82.4% fueron varones, la edad media del donante fue 42.3 ± 10.9 años y el tiempo de isquemia fue 218.1 ± 60.4 minutos.

El RA fue detectado en el 26.4% de las BEM, el grado de rechazo se clasificó según la clasificación de la ISHLT, mostrándose en la tabla 7.

	Media	Min-Max
Nº BEM/paciente	6.9 ± 2.1	2-11
Seguimiento (meses)	30.7 ± 12.1	13-49
Nº episodios RA por paciente	1.8 ± 1.8	0-6
Tipo RA		
0R	73.6% (n=173)	
1R	21.3% (n=50)	
2R	3.8% (n=9)	
3R	1.3% (n=3)	

RA: Rechazo agudo; BEM: Biopsia endomiocárdica.

Tabla 7. Número de BEM realizadas y grados de RA durante el seguimiento

Para el propósito de detectar RA se realizaron 3 grupos:

- Pacientes sin evidencia de RA (n=173) 73.6%.
- Pacientes con grado de RA 1R (n=50) 21.3%
- Pacientes con RA que requirieron tratamiento, es decir pacientes con RA $\geq 2R$ (n=12) 5.1%.

Los 12 episodios de RA $\geq 2R$ ocurrieron en 9 pacientes, y ninguno de ellos falleció ni presentó inestabilidad hemodinámica, en relación con el episodio. Todos los pacientes fueron ingresados y tratados con aumento de la terapia inmunosupresora y posteriormente se les realizó BEM de control que mostró ausencia de RA o RA 1R.

El seguimiento medio fue 30.7 ± 12.1 meses (mínimo 13, máximo 49) y todos los pacientes completaron 12 meses de protocolo de seguimiento. Sólo un paciente presentó enfermedad significativa coronaria en la angiografía de control de 1 año. Durante el seguimiento fallecieron 3 pacientes a los 3.5 años, 3 años y 1.5 años debido a un cáncer gástrico diseminado, muerte súbita y enfermedad vascular del injerto precoz.

4.2.2 Análisis ecocardiográfico

Las variables relacionadas con los diferentes grados de RA en el análisis univariante se muestran en la tabla 8.

En cuanto a los parámetros clásicos la FEVI permaneció inalterada durante el RA $\geq 2R$ ($p=0.88$), sin embargo el grosor del septo aumentó en los pacientes con RA $\geq 2R$ respecto al grupo del no RA 12.6 ± 1.4 mm vs 11.3 ± 1.8 mm, $p=0.01$.

Algunos de los parámetros ecocardiográficos tradicionales diastólicos como el índice E/A y el TDE permanecieron inalterados durante el RA $\geq 2R$ ($p=0.32$ y $p=0.09$ respectivamente), sin embargo TRVI fue menor en grupo con RA $\geq 2R$ respecto al no RA ($p=0.01$), en cuanto a las medidas por doppler tisular la onda E' del anillo lateral presentó reducción significativa en el grupo RA $\geq 2R$ respecto al no RA (9.9 ± 3.0 cm/seg vs $13.0 \pm$

3.6cm/seg, $p=0.01$), mientras que el cociente E/E' del anillo lateral presentó aumento en el grupo $\geq 2R$ respecto al no RA (9.6 ± 3.6 vs 6.8 ± 2.8 , $p < 0.004$), (figura 72).

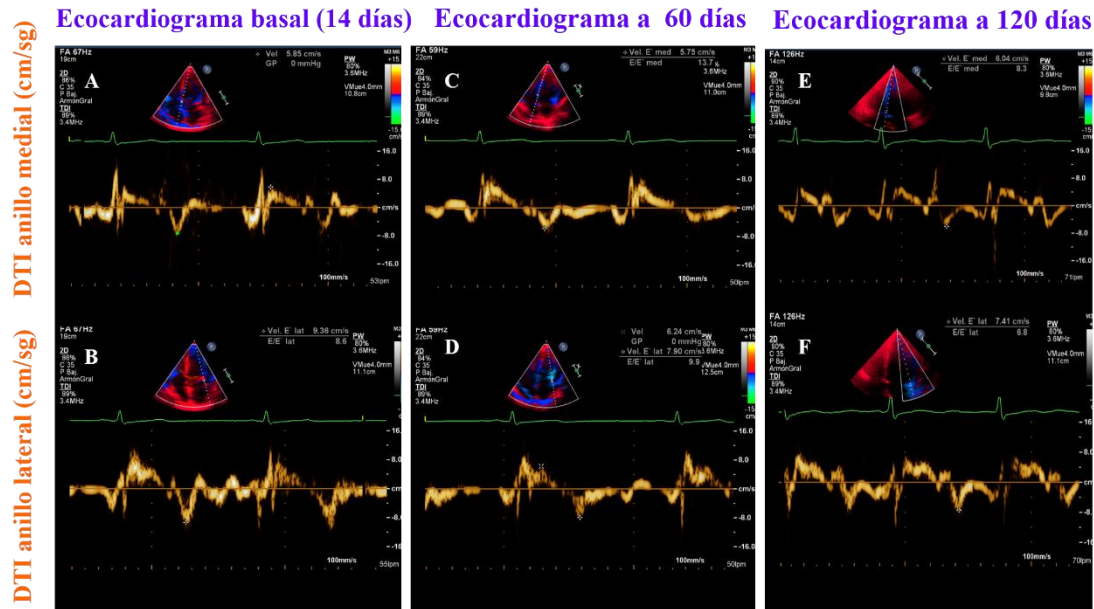


Figura 72. Ejemplo representativo de la evolución de parámetros del DTI en un paciente TC con RA

Estudio ecocardiográfico a los 15 días postrasplante. A: Doppler tisular del anillo medial. B: Doppler tisular del anillo lateral. Estudio ecocardiográfico en el mismo paciente con rechazo agudo a los 60 días del trasplante. C y D: Empeoramiento de la velocidad de la onda diastólica precoz (E') y de la E/E' de ambos anillos. Control ecocardiográfico del mismo paciente a los 120 días del trasplante, con mejoría de los parámetros tisulares de ambos anillos (E y F).

Parámetros ecocardiográficos	No RA (n=173)	RA=1R (n=50)	RA≥2R (n=12)	P ¹	P ²	P ³	Valor p análisis global
FEVI % (Simpson)	63.6±8.10	63.4±7.5	62.2±9.6	1.0	1.0	1.0	0.88
Grosor septal (mm)	11.3±1.8	12.3±2.2	12.6±1.4	0.01	0.59	0.02	0.001
TAPSE (mm)	14.6±3.9	13.9±3.9	12.6±3.5	0.09	0.83	1.0	0.18
Grosor pared VD (mm)	5.3±1.1	5.6±1.2	6.0±1.7	0.11	0.84	0.28	0.13
E/A ratio	2.1±0.7	2.0±1.1	2.5±0.8	0.42	0.35	1.0	0.32
TDE (msec)	150.8±40	156.5±42	126.9±41	0.16	0.08	1.0	0.09
TRVI (msec)	93.7±17.6	83.1±20.2	74.2±12.9	0.01	0.38	0.01	<0.001
E' lateral (cm/sec)	13.0±3.6	12.1±3.3	9.9±3.0	0.01	0.05	0.41	0.04
E/E' lateral	6.8±2.8	7.1±3.0	9.6±3.6	0.004	0.02	1.0	0.006
Onda S anillo tricúspide (cm/sec)	10.4±2.4	9.9±2.2	9.2±2.3	0.30	1.0	0.36	0.11
Strain radial VI (%)	22.5±7.1	20.1±8.0	18.0±6.5	0.56	1.0	0.55	0.20
Strain circ. VI (%)	19.1±3.6	18.5±3.3	17.3±3.9	1.0	1.0	1.0	0.51
GLS VI (%)	17.8±3.4	15.1±3.7	13.7±2.7	<0.001	0.68	<0.001	<0.001
GLS VD (%)	19.9±3.8	16.2±3.7	15.2±1.7	<0.001	1.0	<0.001	<0.001
SL pared libre VD (%)	23.3±5.2	16.9±3.0	16.6±3.6	<0.001	1.0	<0.001	<0.001

Abs: absoluto, Circ: Circunferencial, DT tiempo de deceleración onda E, E': Onda diastólica precoz por DTI, GLS: strain global longitudinal, SL: strain longitudinal, S': velocidad sistólica por DTI, TAPSE: excursión anular tricúspide, TDE: tiempo de deceleración de la onda E, TRVI: tiempo de relajación isovolumétrica

P1=No RA vs ≥2R RA; P2=1R RA vs ≥2R RA; P3=No RA vs 1R RA. Valor de la p del análisis global=ANOVA global p entre grupos

Tabla 8. Parámetros ecocardiográficos y su relación con el RA en el análisis univariante.

La función longitudinal del VI medida por STE se afectó durante el RA. El GLS VI fue menor en el grupo con RA 1R comparado con el grupo de no RA ($-15.1 \pm 13.7\%$ vs $-17.8 \pm 3.4\%$, $p < 0.001$) y aún menor en el grupo con RA $\geq 2R$ respecto al no RA ($-13.7 \pm 2.7\%$ vs $-17.8 \pm 3.4\%$, $p < 0.001$; tabla). La función circunferencial y radial del VI medida por STE permaneció inalterada durante el RA ($p = 0.51$ y $p = 0.20$ respectivamente).

En cuanto a la función longitudinal del VD por parámetros clásicos, la onda S' de anillo tricúspide ($p = 0.11$) y el TAPSE ($p = 0.18$) permanecieron inalterados. Sin embargo, existió una reducción evidente de los parámetros de deformación de VD. El GLS VD fue menor en el grupo con RA 1R comparado con el grupo de no R ($-16.2 \pm 3.7\%$ vs $-19.9 \pm 3.8\%$, $p < 0.001$) y aún menor en el grupo con RA $\geq 2R$ respecto al grupo no RA ($-15.2 \pm 1.7\%$ vs $-19.9 \pm 3.8\%$, $p < 0.001$). Esta diferencia resultó aún más evidente para el SL de la pared lateral de VD. La figura 73 muestra los valores de GLS VI y SL pared libre VD según los distintos tipos de RA.

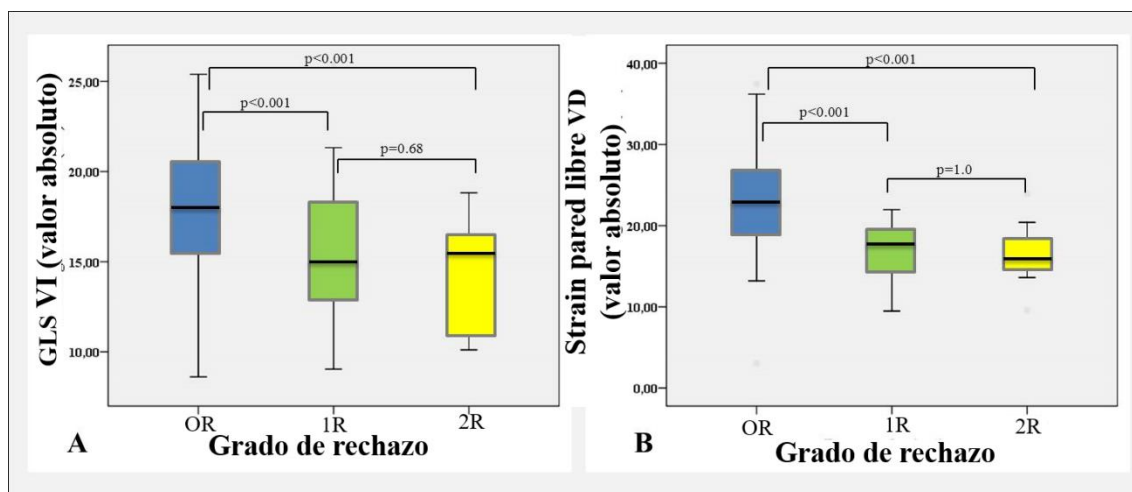


Figura 73. Gráfico representativo en el eje x los distintos grados de RA y en eje y strain global longitudinal de VI (A) y strain longitudinal de la pared libre de VD (B)

En el análisis multivariante las variables que se asociaron con la presencia de rechazo $\geq 2R$ fueron: Strain pared libre VD $<17\%$ y GLS VI $<15.5\%$ (tabla 9). Otras variables fueron incluidas en el análisis de regresión pero no resultaron significativas como TRVI, velocidad E' lateral, E/E' lateral y grosor del septo.

Modelo de regresión logística condicionada para la detección de RA $\geq 2R$

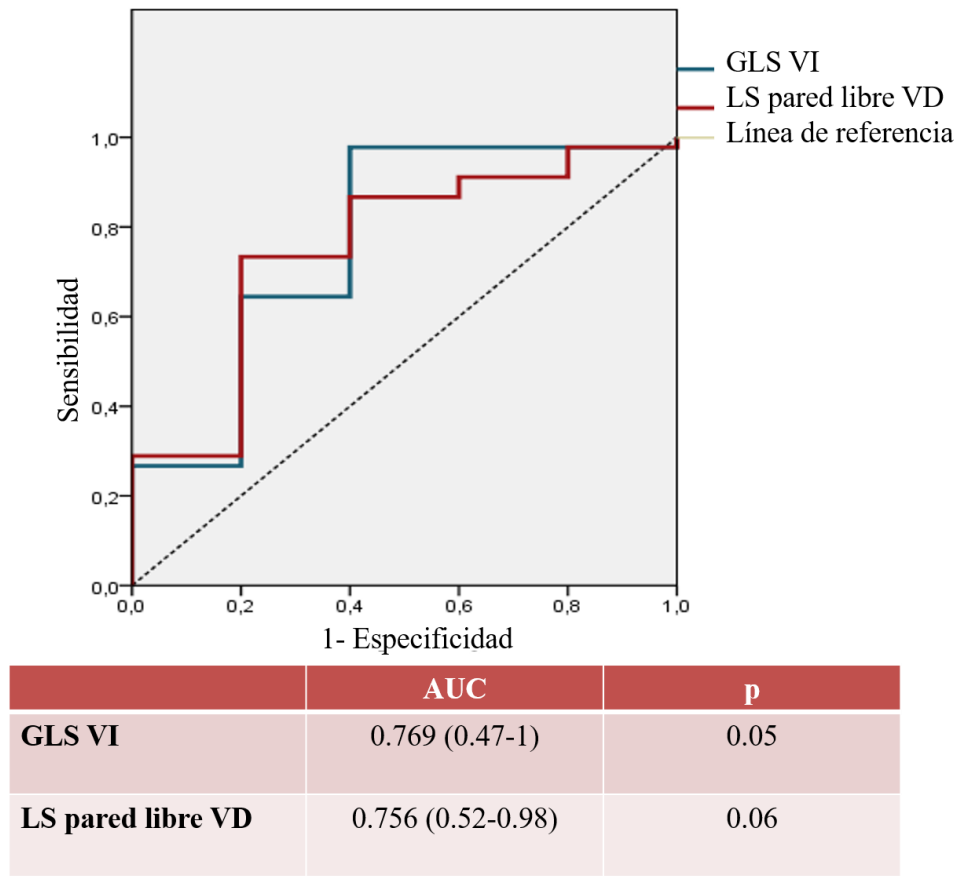
Variables independientes	RR	IC	p
LS pared libre VD $< 17\%$	9.85	2.2-44.0	0.03
GLS $< 15.5\%$	7.93	1.5-42.7	0.016

Valores de strain presentados como valor absoluto %.

CI: intervalo de confianza, GLS VI: strain global longitudinal de ventrículo izquierdo, LS: strain longitudinal, RR: Riesgo relativo, RA $\geq 2R$ = casos que requieren tratamiento.

Tabla 9. Análisis de regresión logística binaria

Las áreas bajo la curva ROC para los parámetros de deformación se muestran en la figura 74.



GLS VI: strain global longitudinal de ventrículo izquierdo, LS pared libre VD: strain longitudinal de la pared libre de ventrículo derecho. AUC: área bajo la curva.

Figura 74. Curvas ROC para el strain global del VI y strain longitudinal de la pared libre de VD

Las áreas bajo la curva ROC se muestran en la tabla adjunta.

En la tabla 10 se muestra la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de cada parámetro para excluir $RA \geq 2R$.

	S	E	VPN	VPP	Accuracy
LS pared libre VD < 17%	85.7%	91.1%	98.8%	42.9%	90.7%
GLS VI < 15.5%	85.7%	81.4%	98.6%	25%	81.7%
Strain “VI+VD”	100%	77%	100%	25.9%	78.7%

E: especificidad, GLS VI: strain global longitudinal de ventrículo izquierdo, LS: strain longitudinal, S: Sensibilidad, VD: ventrículo derecho VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo.

Tabla 10. Puntos de corte de las variables relacionadas con el diagnóstico de $RA \geq 2R$ y su sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo, valor predictivo positivo y accuracy.

Aplicando un modelo de regresión basado en la probabilidad de excluir $RA \geq 2R$ fue obtenida una nueva variable, denominada “Strain VI+VD”, definida como la presencia de $GLS VI > 15.5\%$ y $SL pared libre VD > 17\%$ respectivamente. La medida del estadístico C basado en la aplicación de esta nueva variable fue 0.89 (IC 0.83-0.96, $p < 0.005$). La nueva variable fue normal en 106 ecocardiogramas (57.6%) de todos los estudios y en ninguno existió $RA \geq 2R$ demostrado por la BEM (VPN 100%).

La figura 75 muestra un ejemplo representativo de estas medidas en una paciente TC durante un episodio de RA severo y sin RA.

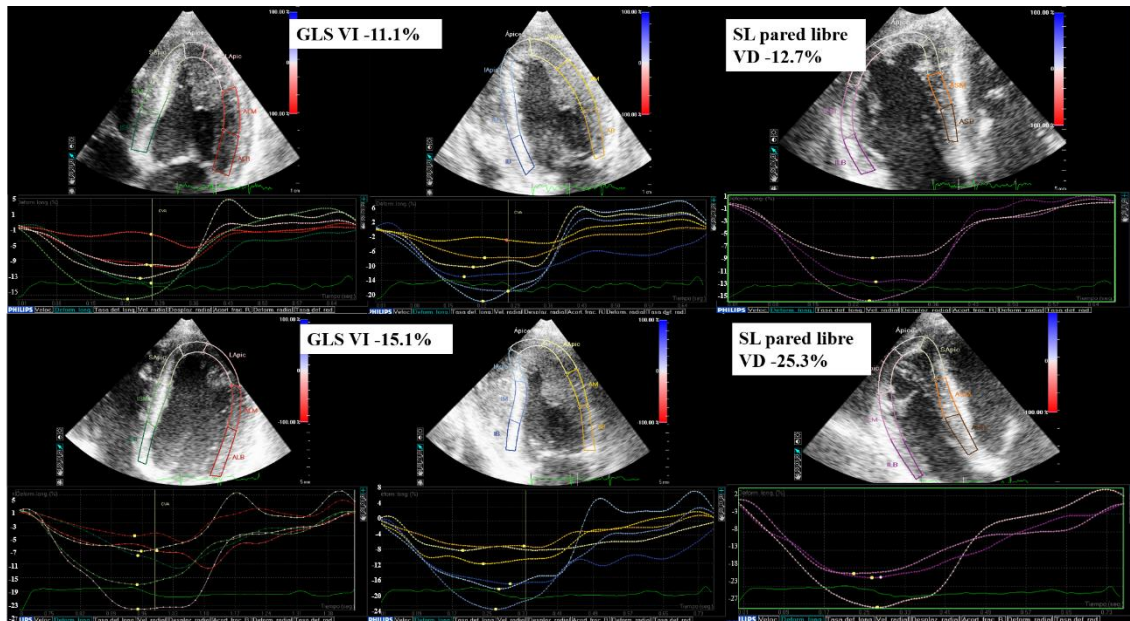


Figura 75. Imágenes representativas de las curvas de strain de una paciente del estudio

A: durante un episodio de RA 3R, B: después de la resolución del episodio de RA. De izquierda a derecha se representan strain longitudinal en planos apicales 4 y 2 cámaras y strain de la pared libre de VD, en plano centrado en VD

A continuación se muestra la evolución de los valores de GLS VI y VD durante el primer año post-TC en la misma paciente, que había presentado RA 3R en el primer ecocardiograma de control (figura 76).

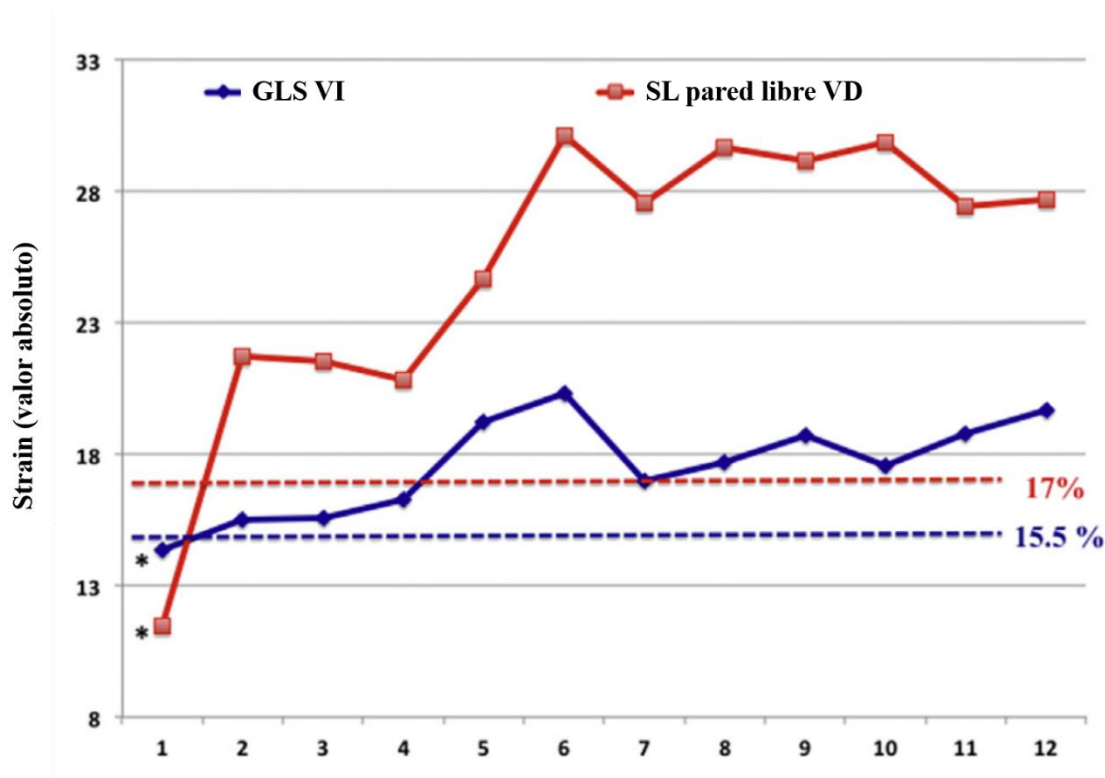


Figura 76. Evolución de los parámetros de strain de VI y pared libre VD en una paciente TC (corresponde con las imágenes ecocardiográficas presentadas en la figura anterior)

Presentó un episodio de rechazo severo 3R en la primera biopsia (asteriscos) y valores severamente reducidos de strain de VI y VD en el primer ecocardiograma. Durante la evolución posterior no existió RA en biopsias seriadas, y los valores de strain de VI y VD aumentaron de forma progresiva durante el seguimiento.

La reproducibilidad de las medidas de strain fue la misma que la obtenida para los resultados del objetivo 1.

Entre los 235 ecocardiogramas, 6 estudios no fueron interpretables para GLS VI (2%), 19 estudios para el SL de la pared libre de VD (8%) y 13 para ambos tipos de strain (5%).

No existieron valores perdidos entre los estudios con RA \geq 2R.

4.2.3 Seguridad del nuevo protocolo ecocardiográfico con STE

Evaluamos la seguridad del ecocardiograma trastorácico con STE para la monitorización del RA y lo comparamos con los resultados previos basados en la biopsia endomiocárdica que era el gold standard hasta 2010 en nuestro centro.

Comparamos el diagnóstico del rechazo agudo ($\geq 2R$, que requiriese tratamiento) y los eventos clínicos duros (muerte o re-TC) en una muestra de 234 receptores de la cohorte histórica (Grupo 1, TC desde enero 2000 hasta diciembre 2009) con 122 pacientes TC desde enero 2010 hasta diciembre 2015 (Grupo 2). Históricamente, la vigilancia del RA durante el primer año post-TC estaba basada en 11 biopsias endomiocárdicas programadas en el grupo 1 y tras la implementación del ecocardiograma con STE se diseñó un nuevo protocolo menos invasivo, basado en 7 BEM y 11 ecocardiogramas en el grupo 2. La inmunosupresión en ambos grupos incluyó terapia de inducción (basiliximab) y triple terapia con inhibidor de calcineurina, micofenolato de mofetil y esteroides.

En el grupo 2, el número medio de BEM/paciente fue de 7.8 ± 1.8 y 11.9 ± 1.2 ecocardiogramas. En el grupo 1 el número medio de BEM/paciente fue de 12.8 ± 1.2 ($p < 0.01$, en comparación con el grupo 2).

La media del número de RA por paciente ($\geq 2R$, que requiriese tratamiento) fueron 0.79 ± 1.4 en el grupo 1 frente 0.34 ± 0.8 en el grupo 2 ($p < 0.001$). Solo existieron 5 RA hemodinámicamente significativos en 5 pacientes diferentes (3 en grupo 1 y 2 en grupo 2).

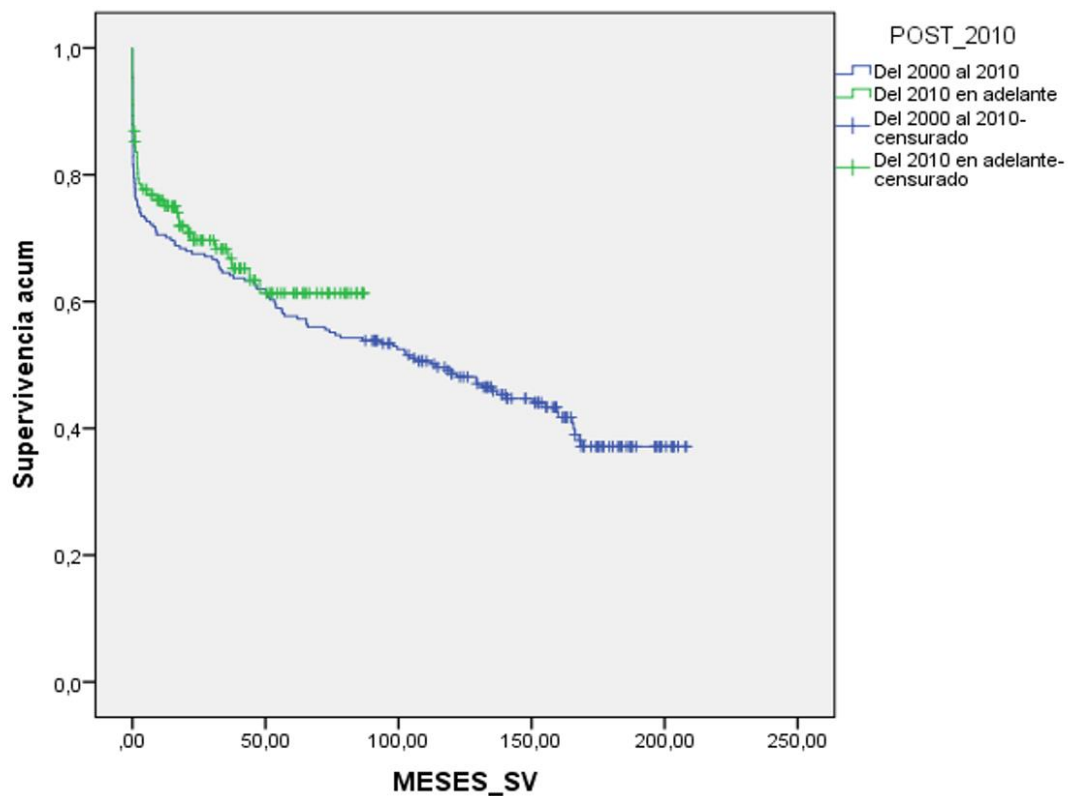
En cuanto a las características basales de las poblaciones. La edad del donante es mayor en el grupo 2 respecto al grupo 1 (38.8 ± 11.6 años vs 32.9 ± 12.8 años, $p < 0.001$). No encontramos diferencias significativas para la edad del receptor, ni para los tiempos de circulación extracorpórea y tiempo de isquemia. En cuanto al sexo se han trasplantado más mujeres en el segundo periodo 37/122 (30.3%) respecto 49/234 (20.9%) en el primer periodo, $p = 0.05$ (ver tabla 11).

	Grupo 1	Grupo 2	p
Edad receptor	49.6±13.4	49.9±12.9	ns
Edad donante	32.9±12.8	38.5±11.6	<0.001
Tiempo isquemia	211.27±56.3	219.7± 66.9	ns
Tiempo CEC	136.16±54.1	138.13±53.5	ns
Mujeres	20.9%	30.3%	0.05

Tabla 11. Características basales de los grupos 1 y 2

El grupo 1 (TC desde enero 200 a diciembre 2009) representa la cohorte histórica con seguimiento por BEM, el grupo 2 (desde enero 2010 hasta diciembre 2015) representa la cohorte tras el cambio de protocolo con seguimiento por ecocardiograma con STE y reducción de BEM.

La mediana de seguimiento del grupo 1 fue 96.5 meses (RIC 2.1 a 56 meses), la mediana de seguimiento del grupo 2 fue de 21.8 meses (RIC 5.1 a 48.5 meses). Los pacientes con eventos (muerte o re-TC) en el periodo 1 (previo al año 2010) son 135/234 (57.7%) mientras en el periodo 2 (posterior al año 2010) han presentado eventos (muerte o re-TC) 40/122 (32.8%) pacientes, durante todo el tiempo de seguimiento transcurrido desde el TC. En la figura 77 se muestra la curva de supervivencia libre de eventos (muerte o re-TC) de la población de TC de nuestro centro en los grupos 1 y 2.



Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,700	1	,403
Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de POST_2010.			

Figura 77. Curva de supervivencia Kaplan-Meier

En azul se muestra curva de supervivencia grupo 1 (TC entre enero 2000 a diciembre 2009, protocolo solo BEM), en verde grupo 2 (TC a partir enero 2010 en adelante, con protocolo reducido BEM + ecocardiogramas seriados con análisis STE).

Respecto a la mortalidad en el primer año, en el grupo 1 (TC desde enero 2000 hasta diciembre 2009) fallecen 69/234 (29.5%) y en el grupo 2 (TC desde enero 2010 en adelante) fallecen 28/122 (23%), sin encontrarse diferencias significativas entre grupos, $p=0.19$ (figura 78).

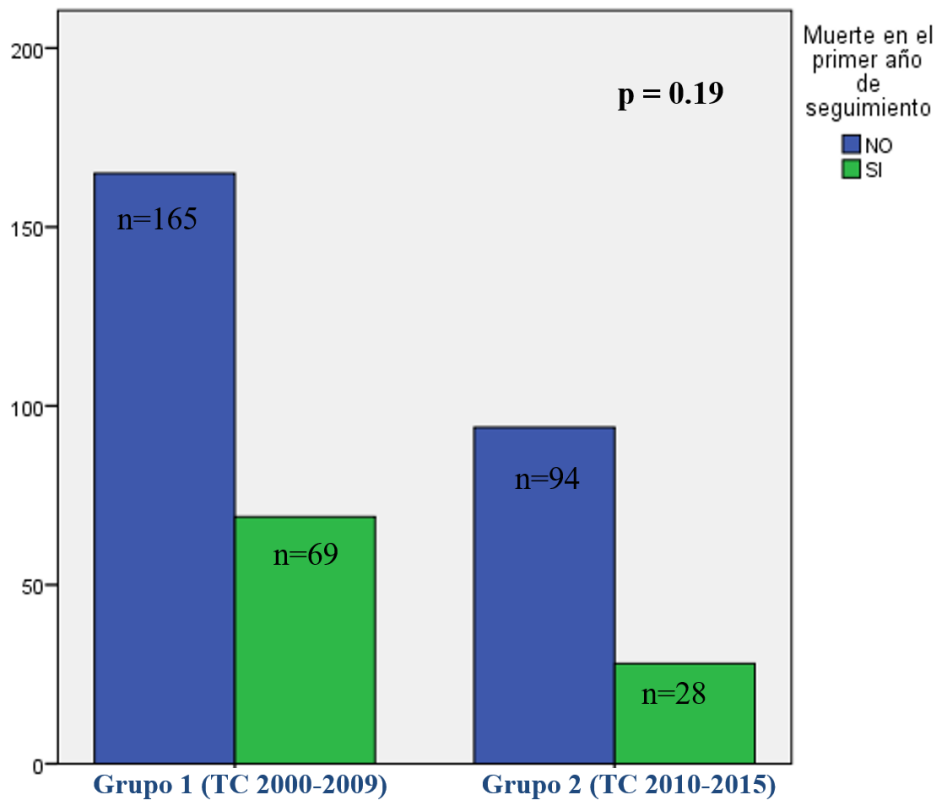


Figura 78. Gráfico de Barras mortalidad en el primer año de seguimiento según grupos

A la izquierda grupo 1 (TC desde enero 2000-diciembre 2009) con seguimiento exclusivo BEM, a las derecha grupo 2 (TC desde enero 2010 en adelante) tras cambio protocolo con ecocardiograma con STE y reducción de protocolo BEM

5. DISCUSION

La falta de valores de referencia seriados en receptores de TC es una de las razones que podría explicar por qué el análisis del strain no se realiza de forma rutinaria durante el seguimiento de pacientes TC. Este es el primer estudio que describe los valores basales y la evolución de los parámetros de deformación del ventrículo izquierdo y del ventrículo derecho en TC sanos durante los primeros 2 años post-TC.

5.1 Evolución de los parámetros ecocardiográficos los primeros 2 años post-TC.

5.1.1 Función ventricular izquierda.

En nuestra cohorte de pacientes los valores de GLS VI estaban reducidos de forma significativa respecto a los controles el primer mes post-TC y aumentan de forma progresiva hasta su completa normalización a los 2 años post-TC. Este el primer estudio en la literatura que ha demostrado una recuperación completa de la función ventricular izquierda a los 2 años post-TC medida por la técnica STE.

Los valores de GLS VI en sujetos sanos fueron evaluados en un metaanálisis que incluyó 2597 sujetos y se reportó un valor de rango de normalidad -19.7% (95%CI;-20.4% a -18.9%) independientemente de la casa comercial de ecocardiógrafo empleado.¹⁰⁹ Los valores de strain de nuestro grupo control se ajustaron a los valores previamente publicados.

En los últimos años existen varios estudios basados en los parámetros de strain derivados del STE en pacientes TC. Tres estudios analizan los ecocardiogramas en TC sanos (excluyendo pacientes con rechazo $\geq 2R$). Dos de ellos muestran claramente que el GLS VI estaba reducido. El estudio del grupo de la Clínica Mayo encontró que el GLS VI estaba reducido al año en pacientes TC respecto a controles (-13.43% vs -17.28%; $p < 0.001$).⁵³ Pitcher et al seleccionaron 20 pacientes 13.2 años post-HT y realizaron 2 ecocardiogramas seriados, con una diferencia de 3 años. Encontraron que los valores de

GLS VI permanecieron reducidos a pesar de FEVI normal, sin empeorar a lo largo del tiempo ($-14.0 \pm 4.0\%$ vs. $-14.4 \pm 2.8\%$, respectivamente).⁵⁵ En el primer estudio se empleó la técnica VVI (Siemens), llama la atención los valores ligeramente anormales de GLS VI del grupo control y en el segundo se estudió una población con un seguimiento medio muy prolongado de 13 años, pudiendo estar los valores ampliamente influidos por la EVI. En contraste, un estudio más reciente español por Martin Ruiz et al realizado al igual que el nuestro con ecocardiógrafo IE 33 (Phillips), publicó valores normales GLS VI en TC sanos a los 4 ± 3 meses después del TC comparado con controles ($-18.5 \pm 5.4\%$ vs $-20.7 \pm 4.1\%$, p 0.19).⁵⁶ Nuestro estudio, encontró valores similares a los 3 meses de seguimiento y completó un periodo de seguimiento más largo mostrando normalización más tardía de los parámetros de deformación del VI.

Clemmensen et al de forma paralela a la nuestra, publicó en 2016 reducción de los parámetros de GLS VI a 1 año en el grupo que había presentado RA significativo respecto al grupo no RA (-14.4 ± 2.4 vs -16.8 ± 2.2) con tecnología EchoPAC y ecocardiógrafo Vivid 9 (General Electric). El diseño del estudio fue similar al nuestro en número de pacientes aunque dividieron la cohorte en pacientes con RA (al menos un episodio de rechazo $\geq 2R$) y sin RA (ningún episodio de RA $\geq 2R$ que requiriera tratamiento), el tiempo de seguimiento se limitó a 1 año.⁵⁷ Encuentran una mejoría progresiva en el grupo sin evidencia de RA 2R pero el seguimiento se refleja a 1 año. Ambos grupos con RA y libre de RA presentan mejoría del GLS el primer mes post-TC, posteriormente el proceso de remodelado en el grupo de RA no aumenta el GLS en mayor grado. Estos autores concluyen que el grado de recuperación de la función VI está claramente afectada por el RA.

En la misma línea un estudio publicado en 2017 Barakat et al aportan valores de referencia de GLS VI -16.8% a 1 año en una cohorte de TC sin eventos.¹¹⁰ Estas últimas

publicaciones ya sugieren que los valores de GLS VI están menos alterados de lo que en un principio se pensaba. Posiblemente los valores de GLS VI podrían haber mejorado aún más en estas dos publicaciones recientes, sí el seguimiento se hubiera prolongado a 2 años. Actualmente con la mejora de los software y equipos la diferencia entre las diferentes casas comerciales se ha reducido considerablemente y no debería tenerse en cuenta como una diferencia limitante para la interpretación de estos valores.

La importancia del GLS VI en el pronóstico de los receptores de TC ha sido mostrada en dos estudios que han incluido pacientes con y sin RA. El primer estudio publicado por Eleid, encontró relación entre la falta de aumento de GLS VI a los 3 meses post-TC y el riesgo de muerte u hospitalización por insuficiencia cardiaca o rechazo detectado en la biopsia.¹¹¹ En el mismo sentido, Imre et al demostraron que $\text{GLS VI} \geq -9\%$ medido entre 1 y 3 semanas post-HT predijo la mortalidad a 1 año con mejor sensibilidad y especificidad que una $\text{FE} < 42\%$.¹¹²

El remodelado del VI comienza 1 semana post-TC. La función precoz del VI está determinada por la respuesta inmune y una variedad de factores no inmunes como el daño por isquemia reperfusión, la denervación simpática postquirúrgica, la reducción de la precarga del VI, la insuficiencia renal y variables del donante (edad, tiempo de isquemia e hipertrofia VI).^{113, 114} Todos estos factores afectan al GLS VI principalmente en el periodo inicial post-TC pero no está claro si el deterioro implica reducción del GLS VI a lo largo del tiempo.

En nuestro estudio demostramos una recuperación total de los parámetros de deformación a los 2 años post-TC. Los resultados del estudio enfatizan la conveniencia de medir los valores de GLS VI tan pronto como sea posible (entre 1 y 3 semanas), para obtener los valores de referencia del paciente. La monitorización de la evolución de estos parámetros podría ser muy útil para detectar anomalías precoces, como las que produce el rechazo

agudo durante el primer año. La evaluación prospectiva de la función del injerto desde el momento del TC hasta la estabilización de la función del injerto, nos permite determinar una huella dactilar de la función miocárdica de cada paciente, que puede ser empleada para la evaluación posterior a largo plazo.

Otros parámetros permanecen estables durante el seguimiento como la FE o el índice de Tei. La ausencia de cambio en estos parámetros unido a su elevada variabilidad intra e interobservador limita el uso de los mismos para la monitorización de la función del injerto.

5.1.2 Función ventricular derecha.

Precozmente tras la cirugía encontramos una reducción significativa de los valores de GLS VD en el grupo de TC respecto a controles sanos, evidente tanto para los segmentos septales como para los laterales. Durante el seguimiento los valores de GLS VD aumentan de forma progresiva, alcanzando valores normales a 1 año. Tanto la pared lateral septal como la lateral recuperan los valores normales de strain, siendo los cambios en la deformación más evidentes y precoces para la cara lateral. Estos hallazgos sugieren que la alteración del strain longitudinal ocurre precozmente en respuesta a insultos que pueden afectar la función ventricular derecha y mejora a lo largo del tiempo. Hasta la fecha este es el primer estudio que ha definido los parámetros de referencia de GLS VD y strain de la pared libre VD en pacientes TC, tanto basales como a 1 y 2 años de seguimiento.

Los valores normales de GLS VD en sujetos sanos fueron reportados por Fhorsha et al con un valor medio $-23.6 \pm 2\%$ empleando un modelo de 18 segmentos basado en 3 vistas apicales de VD.¹¹⁵ Las guías americanas de cuantificación recomiendan emplear el plano apical 4 cámaras centrado en VD y dado el valor pronóstico establecido del strain de la pared libre de VD en un gran número de patologías, recomiendan utilizar como valor normal para este parámetro $-29 \pm 4.5\%$ y considerarlo anormal si es $< 20\%$ reflejado como

valor absoluto.⁴⁵ En el mismo sentido un metaanálisis publicado en 2014 que englobó un total de 116 individuos sanos reportó valores de referencia de Strain de la pared libre VD de $-27\pm 2\%$.¹¹⁶ Nosotros encontramos valores similares a los previamente publicados en nuestro grupo control empleando un plano apical centrado en VD (modelo de 6 segmentos).

Existen pocos estudios en la literatura que hayan explorado la utilidad del strain de VD en el corazón trasplantado. Solo un estudio previo por Eroglu et al analiza los parámetros de deformación del VD por DTI en pacientes TC a los 5.5 años post-TC. Estos autores encuentran valores reducidos de strain y SR de VD en todos los segmentos en TC respecto al grupo control. Refieren además una mejoría progresiva del SR con el tiempo, mientras el strain no varía con el tiempo.⁵¹

Un estudio actual en 2016 por Romano et al con STE y ecocardiógrafo Vivid 9 y 7 (GE) analiza pacientes con un seguimiento medio de 41 ± 61 meses, a los que se realiza ecocardiograma y BEM como parte del protocolo de seguimiento (excluyen pacientes con EVI y RA >1R en el momento de la inclusión). Concluyen que el GLS VD está reducido (-15.1 ± 3.9) en ausencia de RA, que sería la medida más sensible para detectar la disfunción subclínica. Además, el GLS se asocia con el número de episodios previos de RA >1R, mientras el strain de la pared libre VD no lo está. Estos autores estudian una cohorte reducida de pacientes sometidos a ecocardiogramas en distintos momentos de su seguimiento por lo tanto, no pueden ser tomados como valores de referencia ni a corto ni a largo plazo para otras poblaciones, ni podemos comparar por su diseño los valores en TC con nuestros hallazgos. Cabe destacar, que, aunque emplean distinta tecnología los valores del grupo control son exactos a los nuestros.

Barakat et al describen retrospectivamente en una cohorte de 96 TC a 1 año post- TC con tecnología echoPAC y equipos Vivid 7 y 9 (General Electric Medical) valores de Strain

de la pared libre de VD de $-16.4 \pm 4.5\%$.¹¹⁰ Concluyen que en pacientes de bajo riesgo 1 año post-TC los marcadores de disfunción VD (FAC y Strain pared libre VD) están asociados de forma independiente con el desarrollo de RA, EVI y muerte.

En nuestra cohorte de pacientes, en el post-TC precoz el TAPSE sufre un descenso abrupto y después aumenta de forma progresiva a valores prácticamente normales a los 6 meses (comparado con el límite de 16 mm reportado por las guías de evaluación de la función del VD en adultos).¹⁰⁶ Esta mejoría persiste a los 2 años de seguimiento aunque nunca se normaliza respecto al grupo control. En esta línea un estudio previo por Mastouri mostró alteración del TAPSE inicialmente en todos sus pacientes TC (11.5 ± 0.33 mm) solo recuperada de forma parcial (13 ± 0.28 mm) durante el primer año.⁶⁸ De forma más reciente Clemmensen ha publicado valores basales de TAPSE alterados (12.1 ± 3.2 mm) con recuperación parcial a los 12 meses post-TC (14.4 ± 2.7 mm).⁵⁷ Ambos estudios limitaron el tiempo de seguimiento a 1 año. En contraste Doutreleau publicó valores normales de TAPSE (18.4 ± 0.5 mm) en una población de TC con mayor tiempo de seguimiento (60.2 ± 10 meses).⁷⁰

La etiología de la disfunción ventricular derecha es multifactorial. La muerte cerebral del donante y la isquemia asociada a la preservación del órgano causan una reducción inicial en la función contráctil.^{106,117} La función ventricular derecha está reducida y debe adaptarse el corazón del donante a las resistencias pulmonares elevadas del receptor.⁶⁸

En el ventrículo derecho normal la contracción longitudinal contribuye más a la función total que el acortamiento trasversal, representando la parte longitudinal casi hasta el 80% de la función total.¹¹⁸ El TAPSE es el parámetro más frecuentemente empleado para medir la función ventricular derecha en el plano longitudinal.^{106,119}

Raina et al estudiaron de forma prospectiva dos cohortes quirúrgicas que fueron a by-pass cardiopulmonar (CPB) con incisión pericárdica (TC n=54; cirugía de by-pass

aortocoronario (CABG) n=23) y los compararon con una cohorte de trasplantados pulmonares (n=25). Después de la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea y pericardiotomía, existe una reducción dramática de la contracción longitudinal y aumento del acortamiento transversal a pesar de función global normal de VD. Este patrón fue similar en pacientes sometidos a cirugía de by-pass aortocoronario y TC comparado con sujetos normales resultando en menor TAPSE respecto a la función global de VD.

En nuestra cohorte, de forma similar a lo descrito previamente, observamos una pérdida relativa de la función longitudinal de forma que el TAPSE, el GLS VD y el SL pared libre de VD están marcadamente reducidos en el postoperatorio precoz y mejoran de forma progresiva durante el seguimiento. Por lo tanto, la FAC de VD debería considerarse el método más apropiado para evaluar la función VD en el posoperatorio inmediato. Pasado un año del TC, todos los parámetros de función longitudinal recuperan valores normales, en este punto podemos considerar estos valores los de referencia para el seguimiento a largo plazo.

Por la importancia actual del STE en la monitorización no invasiva del seguimiento de los pacientes TC el mejor parámetro para monitorizar la función VD desde fases iniciales sería el SL de la pared libre de VD, ya que es el primer parámetro en recuperarse de la cirugía y aunque no se normaliza hasta el primer año, a los 3 meses post-TC presenta un valor medio de -22.3% considerándose, según las guías actuales de cuantificación, patológico un valor de SL pared libre VD <20% (considerado en valor absoluto).

La evaluación de la función VD como factor pronóstico en pacientes con IC avanzada hace que su evaluación sea fundamental. La cuantificación mediante el empleo de strain es más fiable que otras técnicas convencionales, existiendo una correlación excelente entre el strain y el trabajo de VD medido por cateterismo derecho, en comparación con el TAPSE o la onda S'.^{120, 121} Tanto el GLS VD como el strain de la pared libre han

demostrado su capacidad pronóstica en pacientes con hipertensión pulmonar¹²², insuficiencia cardíaca^{123,124} y en pacientes portadores de asistencia ventricular izquierda para predecir fallo VD¹²⁵. Aunque hoy en día solo existe un estudio que haya demostrado su capacidad pronóstica del STE del VD en TC¹¹⁰, hasta la fecha no existe ningún estudio que haya demostrado recuperación completa de la función VD medida por STE en pacientes TC. Consideramos por lo tanto, que es vital monitorizar dicho parámetro así como su normalización progresiva para detectar potenciales complicaciones que sucedan posteriormente.

5.1.3 Función diastólica

En este estudio encontramos que la mayoría de los parámetros mejoran pasados 3 meses post-TC, al igual que lo hace el NT-proBNP. Aunque el patrón de llenado (E/A) permanece restrictivo, las medidas por DTI desenmascaran la recuperación precoz de los parámetros diastólicos.

El patrón de llenado restrictivo podemos verlo después del TC en pacientes con y sin RA.^{82, 69} Desafortunadamente el doppler pulsado mitral no han sido capaz de diferenciar entre función normal y anormal en el post-TC debido a los cambios de la precarga, así como la variabilidad en la edad de los donantes.²⁹ El Doppler tisular, que es una técnica relativamente independiente de las condiciones de carga, se ha introducido para evaluación más precisa de la función diastólica. Goland et al describen descenso de las velocidades E' y S' medidas por DTI 1 semana post-TC con mejoría a lo largo del primer año pero sin recuperación completa.²⁰

En nuestro estudio reportamos los cambios normales en las velocidades medidas por DTI que suceden precozmente después de la cirugía y también comparamos los valores post-TC con controles sanos. Encontramos un descenso significativo en las velocidades diastólicas precoces de ambos anillos (E'), en ausencia de RA con aumento progresivo

durante el seguimiento, alcanzando valores normales a los 3 meses post-TC. Además, el TRIV se normalizó a los 3 meses post-TC confirmando el hallazgo de presiones de llenado normales.

5.2 Utilidad de los parámetros ecocardiográficos en el diagnóstico del RA

5.2.1 Parámetros convencionales

Dado que el RA es una complicación relativamente frecuente en pacientes trasplantados, se han estudiado a lo largo de la historia múltiples parámetros ecocardiográficos para una evaluación más precisa del mismo. Los parámetros ecocardiográficos convencionales como el aumento del grosor del septo y la presencia de derrame pericárdico se han asociado al RA,¹²⁶ pero estos parámetros pueden estar influidos por el edema o el tratamiento farmacológico. En nuestra cohorte encontramos relación entre el aumento del grosor del septo y el RA, pero con una baja sensibilidad y especificidad, similar a lo publicado previamente.

Las anomalías de la función diastólica son la manifestación más precoz del RA y son múltiples los estudios que se han centrado en el estudio de las velocidades diastólicas para identificar el RA. Los parámetros derivados del doppler pulsado han sido ampliamente investigados, pero ningún parámetro ha sido lo suficientemente adecuado para ser empleado en la práctica clínica.^{30,82,83,84,85,86,87} Nuestro estudio al igual que otros previos no ha sido capaz de identificar un solo parámetro diastólico relacionado con el RA. Esto puede estar determinado por multitud de factores como la edad del donante, la frecuencia cardiaca, las condiciones de carga y la disociación eléctrica entre la aurícula del donante y el receptor.

Los parámetros derivados del DTI también han sido estudiados de forma muy extensa. Dandel et al en 2001 encontraron que la onda E' por DTI fue el mejor parámetro para predecir RA \geq 2R.⁸⁸ Sin embargo, esto no ha podido ser reproducido en estudios

posteriores.^{82, 84,103} Ambrosi et al de forma más reciente encuentran que un índice E/A >2 y E/E' > 15 en más de dos exámenes ecocardiográficos consecutivos estaba asociado con eventos, incluyendo RA y EVI.⁹⁶ En nuestra población en el análisis univariante se encontró reducción de la velocidad de onda E' del anillo lateral y del cociente E/E' lateral que no se mantuvo en el análisis multivariante.

5.2.2 Parámetros de deformación de VI

El análisis de la deformación miocárdica por ecocardiografía es una tecnología nueva que permite una evaluación más real y comprensiva de la función contráctil miocárdica, particularmente indicada en las visitas de seguimiento de los pacientes TC, dado que el strain y SR son independientes del movimiento global del corazón, el cuál es más pronunciado en los pacientes TC.^{34,127} Además de su utilidad en el diagnóstico precoz del RA y la EVI, los parámetros de deformación juegan un papel fundamental para estimar la carga de disfunción VI que evoluciona de forma independiente al RA y la EVI y que se correlaciona con el pronóstico a largo plazo.^{16,111,112} La imagen ecocardiográfica permite el cálculo del strain y SR derivado del Doppler tisular basado en la medida unidimensional de velocidad o de datos obtenidos de seguimiento de los speckle en imagen 2D o 3D. La falta de dependencia del ángulo, mejor resolución espacial, el análisis de la deformación en 2 o 3 dimensiones y menor tiempo de adquisición y postprocesado son las principales ventajas del STE, mientras que la elevada resolución temporal y menos dependencia de la calidad de las imágenes son las principales ventajas del strain basado en el DTI. Además, el STE proporciona información sobre la función ventricular global numérica o en el modo vista ojo de buey lo cual proporciona de modo rápido una vista regional del VI.

La utilidad de los parámetros de deformación en el RA ha sido ampliamente investigada, con resultados prometedores. Los hallazgos iniciales sobre la utilidad del strain para el

diagnóstico del RA provienen de análisis por DTI. Los parámetros de deformación derivados del DTI han encontrado reducción del pico sistólico de strain longitudinal y radial en el RA en 3 estudios. Marciniak et al encontraron reducción del pico sistólico de strain longitudinal de VI y VD, en grados de $RA \geq IB$.⁹⁷ En esta cohorte de pacientes el parámetro con mejor capacidad diagnóstica fue el strain radial, con un punto de corte del 30%. Una limitación de este estudio es que se analizó el strain radial en un solo segmento de la cara posterior en el eje corto del VI, lo cual puede tener una eficacia discriminatoria limitada por la naturaleza parcheada del RA. Kato et al encontraron que un punto de corte de -27.4% strain longitudinal VI tenía una capacidad diagnóstica del 82% para detectar $RA \geq IB$.⁹⁸ Este es el estudio central de la utilidad clínica del DTI para la evaluación del RA.

En la misma línea, Roshanali et al encontraron que el pico sistólico de strain en el segmento basal del septo y de la cara lateral estaba reducido en casos de $RA \geq 3A$.⁹⁹

Aunque hace 10 años observaciones preliminares basadas en los cambios que se producían en los parámetros STE durante el RA pusieron de manifiesto que el STE podía ser útil para el diagnóstico del RA, sólo en los últimos años se ha investigado su valor diagnóstico.^{2,34,56,61, 97,98,102,103,101,104,127}

El STE tiene una serie de ventajas con respecto al DTI como el análisis de la deformación en dos dimensiones, la evaluación del movimiento de los tejidos de forma independiente a los segmentos adyacentes, independencia del ángulo y mejor resolución espacial. Los estudios más antiguos con STE emplearon un modelo de TC en ratas. Piepper et al estudiaron 14 animales en los que demostraron que a pesar de RA severo en aloinjertos y no rechazo en isoinjertos, no se encontraron diferencias significativas para la fracción de acortamiento ni en la FE. En contraste, el strain radial estaba disminuido en aloinjertos respecto a isoinjertos ($1.1 \pm 0.2\%$ vs $12.6 \pm 5.6\%$, $p < .05$).¹⁰¹ Desafortunadamente el strain

longitudinal no pudo ser medido en este estudio por las dificultades técnicas para adquirir el plano longitudinal en ratas.

Sato en 2011 publica uno de los primeros estudios en pacientes TC en el cuál relaciona el STE, el cateterismo derecho y el RA. Encuentran que una reducción del 25% de la torsión del VI respecto al valor basal de cada paciente TC fue capaz de predecir $RA \geq 2R$ con una $S73\%$, $E95\%$ y capacidad diagnóstica 92.9% .¹⁰² Posteriormente Sera et al describen relación independiente entre el strain longitudinal y $RA \geq 1B$, estos autores establecen que un punto de corte de GLS VI -14.8% tiene una $S64\%$, $E63\%$ y VPN 90% para la detección de RA que requiere tratamiento.¹⁰³ Este es el primer estudio clínico extenso sobre el valor clínico del STE para el diagnóstico del RA. A pesar de que estos autores emplean exclusivamente el plano apical 4 cámaras de VI con ecocardiógrafo Phillips el punto de corte GLS VI es muy similar al obtenido en nuestro estudio, sin embargo el strain de VD no fue analizado por estos autores. Debemos tener en cuenta que además se empleó la clasificación antigua del RA asignándose los grupos 0, 1A y 1B al grupo de no RA y los grado 2 o mayor al grupo de RA.

En la misma línea pero con el empleo de STE para analizar el strain radial con tecnología Phillips Martin. et al alcanzan una $S100\%$ con VPN 100% para el diagnóstico de $RA \geq 2R$, estableciendo un punto de corte del 25% para el strain radial. Sin embargo, la pobre especificidad de este parámetro unido a la baja prevalencia de RA en la BEM producen un bajo VPP de la técnica. Nuestro estudio no resultó significativo para el strain radial al igual que las últimas publicaciones en esta línea. Esto unido a la elevada variabilidad de dicho parámetro hace que el strain radial no sea empleado en la actualidad de rutina en la mayor parte de los laboratorios de imagen cardiaca.

Clemmensen et al en una cohorte de 64 pacientes TC analizan 509 pares de BEM y ecocardiogramas. Encontraron descenso del GLS comparando los grupos de RA (GLS

sin RA: 15.5 ± 0.7 (%); GLS RA 1R: 15.3 ± 0.7 (%); GLS grupo RA 2R: 13.8 ± 0.9 (%), $p = 0.0001$).¹⁰⁴ En el análisis multivariante tras ajustar por EVI persistió la correlación entre GLS y episodios previos de RA. El área bajo la curva ROC fue 0.75 para para el GLS en relación con RA 2R para un punto de corte GLS VI -13.5% con S 55% y E 75%. Los datos sobre valor predictivo positivo y negativo de dicho estudio no fueron publicados por estos autores. Sugieren que el strain podría tener un papel complementario en la evaluación del RA al aportado por la BEM. Además, el STE podría tener papel en la monitorización como marcador precoz de la afectación del injerto en el RA moderado. No todos los RA 2R asintomáticos precisan tratamiento intravenoso con bolos de metilprednisolona.¹⁵ En su centro solo el RA 2R clínico y subclínico se trata con bolos de metilprednisolona 3 días. Proponen que la evaluación seriada del GLS podría ser un marcador terapéutico durante el rechazo subclínico. En caso de existir reducción de GLS VI con RA 2R subclínico se aplican bolos de metilprednisolona, en caso de niveles estables de GLS VI solo se intensifica tratamiento oral y se acerca la realización de BEM. Posteriormente, los mismos autores, publican en 2016 un estudio con ecocardiogramas seriados en 36 pacientes TC en los que demuestran reducción de los parámetros de GLS VI a 1 año en el grupo que había presentado RA significativo (al menos un episodio de rechazo $\geq 2R$) respecto al grupo no RA ($-14.4 \pm 2.4\%$ vs $-16.8 \pm 2.2\%$).⁵⁷ Encuentran una mejoría progresiva de los valores GLS VI en el grupo del no RA. En el grupo RA el GLS VI no mejora entre el 1 y 12 mes mientras en el grupo libre de RA existe una mejoría de 2.9% en este periodo ($p < 0.001$). Concluyen que la presencia de RA impide la mejoría del GLS VI durante el primer año post-TC. En el análisis multivariante el GLS VI se correlacionó con el grupo de RA después de ajustar por múltiples variables. Solo existe un estudio en la literatura con hallazgos contrarios al resto publicado por Ambardekart et al, incluyeron 30 pacientes de forma retrospectiva y no encontraron

diferencias en los valores de strain longitudinal y circunferencial de forma basal, durante el RA, ni en periodo de resolución. Se incluyeron pacientes asintomáticos con RA leve 1R y moderado 2R. Estos autores emplearon el software VVI (Siemens Medical), el grupo control lo formaron 14 TC sin evidencia de RA durante el primer año post-TC. Concluyen en base a estos hallazgos, que el ecocardiograma no debe ser empleado como sustituto de la BEM. Se diferencia del nuestro por ser un estudio retrospectivo con diferentes puntos de corte en la BEM, ya que estos autores consideran relevantes los RA leves (1R) y moderados (2R), incorporan la presencia de RA asintomático y lo más importante diferentes objetivos en su caso determinar que parámetros ecocardiográficos son capaces de detectar RA asintomático incluido el leve mientras que en nuestro estudio el objetivo fue determinar que variables ecocardiográficas son capaces de excluir o minimizar BEM. En una revisión muy reciente de los mayores expertos mundiales en la materia por Dandel et al revisan todas las publicaciones con las diversas técnicas ecocardiográficas hasta la actualidad, hacen referencia a los múltiples estudios con STE que muestran reducción del strain longitudinal del VI, incluso en grados de RA leve.⁷⁹ Hacen una referencia especial al estudio de Sera¹⁰³ y a nuestro estudio² ya que, el strain estable parece excluir RA con alta probabilidad (90 y 99% de VPN respectivamente para $RA \geq IB$ y $RA \geq 2R$), sin embargo el valor para el diagnóstico de RA es reducido, por su bajo VPP. Argumentan, que este reducido VPP puede ser debido a la reducida prevalencia de RA en las BEM evaluadas que determina que el VPP sea menor y VPN mayor de lo que sería en una muestra con mayor prevalencia de RA. Además, los falsos positivos del STE podrían representar los falsos negativos de la BEM. Junto a ello, los errores por la naturaleza parcheada del RA, la variabilidad de la interpretación de las muestras histológicas y la falta rutinaria de evaluación de RA mediado por anticuerpos hacen infraestimar o perder el diagnóstico de RA. Concluyen que a pesar de que el STE es una herramienta más

prometedora que el DTI para sustituir a la BEM, no existen datos en el momento actual para definir el valor real del STE. Dado que el STE es una técnica en desarrollo, pueden existir diferencias entre las distintas casas comerciales. Los propios datos de un mismo paciente comparados con tecnología 2D y 3D no son comparables. Por lo tanto, son necesarios estudios futuros para estandarizar para testar su utilidad y seguridad clínica como método no invasivo de seguimiento para evitar a los pacientes biopsias innecesarias que se realizan de rutina.

5.2.3 Parámetros de deformación de VD

Hasta el momento actual, este es el primer estudio en la literatura que explora la utilidad del strain del VD por STE en pacientes TC para diagnosticar RA. Encontramos una relación entre el SL de la pared libre de VD y el RA, siendo este el parámetro más potente en el análisis multivariante. La mayor parte de las fibras del VD se originan en el ápex del corazón y se insertan en la unión atrioventricular derecha. El cuerpo del miocardio del VD está compuesto por fibras longitudinales. Por lo tanto el análisis de la deformación miocárdica longitudinal puede ser especialmente relevante cuando se intenta cuantificar la función regional VD. Solo dos estudios previos ha explorado el strain del VD en pacientes con RA, ambos empleando Doppler tisular. Marciniak et al encontraron que el strain de la pared libre de VD estaba reducido en pacientes con $RA \geq 1B$, en los segmentos basales y apicales.⁹⁷ Roshanali et al estudiaron el strain del segmento basal de la pared libre VD y encontraron una reducción no significativa en aquellos pacientes con $RA \geq 3A$.⁹⁹ En nuestro estudio, mediante la técnica STE el SL de la pared libre de VD $<17\%$ se relacionó con $RA \geq 2R$ con S 85.7%, E 91.1% y VPN 98.8%.

Un estudio muy reciente publicado en 2017 por Barakat et al en 96 pacientes TC libre de RA o EVI moderada-severa refleja valores de SL pared libre VD $-16.4 \pm 5.4\%$ al año post-

TC. Estos autores establecen que la FAC y el SL pared libre de VD son los únicos predictores pronósticos asociado al desarrollo de RA, EVI y muerte.¹¹⁰

Aunque no existen otros estudios en la literatura diseñados para el estudio del RA que hayan incluido el análisis de la deformación del VD con la técnica del STE, dados los hallazgos de nuestro estudio consideramos sería un parámetro relevante que debería ser incluido en cualquier estudio que sea diseñado para tal fin. Como hemos demostrado en la primera parte de nuestro estudio a los 3 meses el SL de la cara lateral de VD está en valores no patológicos (sin normalización completa hasta el año respecto a controles) según los valores considerados por las guías actuales, en los pacientes en ausencia de RA. Dado que el VD se recupera antes de todos los daños acontecidos en el quirófano consideramos sería de gran utilidad para la monitorización del RA que se prolonga hasta el primer año. El punto de corte $<17\%$ nos debe hacer sospechar RA, siendo los 3 primeros meses post-TC los más difíciles para la interpretación de dicho parámetro. Por otra parte, un valor $>17\%$ establece con gran seguridad la ausencia de RA.

5.2.4 Aportaciones relevantes de nuestro estudio

Existen dos hallazgos fundamentales de nuestro estudio respecto al resto de publicaciones en este sentido. Basado en el análisis multivariante los puntos de corte de GLS VI $<15.5\%$ y el SL de la pared libre VD $<17\%$ estuvieron asociados de forma independiente a la presencia de rechazo, con un VPN de 98.8% para cada valor. De forma similar a lo reportado por otros estudios la capacidad diagnóstica de estos parámetros solos o combinados no es suficiente para recomendar las técnicas no invasivas como reemplazo de la BEM. En segundo lugar, la combinación del strain de ambos ventrículos, basado en los puntos de corte previos, determina una nueva variable denominada Strain 'VI+VD' la cuál fue normal en 106 ecocardiogramas (57.6% de los estudios) y ninguna de las BEM correspondientes mostró $RA \geq 2R$ (VPN 100% con una S 100%). Este VPN de excluir RA

$\geq 2R$ se encuentra entre los más elevados cuando se compara con estudios ecocardiográficos previos. Es decir, si un paciente TC presenta valores de GLS VI $> 15.5\%$ y SL pared libre $> 17\%$ (strain en valor absoluto) se asegura en un 100% la ausencia de RA. Lo novedoso de nuestro estudio es su elevado valor predictivo negativo del 100%, que de confirmarse en estudios más grandes podría ser una herramienta diagnóstica segura para excluir RA, reservando la BEM para pacientes con valores de STE reducidos.

Aunque el STE es una herramienta prometedora, según la evidencia disponible hasta la fecha de todos estos estudios, no existe una técnica ecocardiográfica con suficientemente capacidad diagnóstica para sustituir a la BEM.

No existe un estudio prospectivo de tamaño suficiente y potencia para definir mejor la capacidad diagnóstica de los parámetros ecocardiográficos (obtenidos de forma simultánea a BEM) para evaluar a los pacientes antes, durante y después del RA significativo $\geq 2R$, independientemente del estado clínico para reflejar la práctica habitual post-TC.

Los hallazgos publicados por nuestro estudio si se validan en un estudio más grande prospectivo idealmente multicéntrico, representarían un paso en la dirección correcta y un claro beneficio para los pacientes TC al poder reducir el número de BEM de forma significativa.

Excluir el RA $\geq 2R$ es importante ya que los síntomas y signos relacionados con el RA varían de un paciente a otro y pueden parecerse a otras complicaciones post-TC como la infección. Aunque es una recomendación clase I realizar una BEM tan pronto como sea posible si existe sospecha de RA sintomático,¹⁵ la existencia de un test no invasivo con elevado VPN puede ayudar a tranquilizar y guiar a los clínicos mientras se planifica la BEM. Los pacientes con RA moderado ($\geq 2R$) están con frecuencia asintomáticos, por lo

tanto, basarse sólo en el estado clínico excluiría muchos pacientes con riesgo de progresión y sus complicaciones asociadas. Por lo tanto, una técnica no invasiva como el STE asociada con un elevado VPN para excluir RA moderado podría ser de gran utilidad clínica para minimizar la carga total de BEM realizadas de forma habitual durante el primer año post-TC. Si los resultados publicados en nuestro estudio incluyendo la validación de los puntos de corte son reproducidos, se debería considerar realizar un estudio sobre la influencia de adoptar esta nueva variable strain 'VI+VD'. El objetivo primario debería ser determinar si esta forma no invasiva de evaluar RA es segura en el seguimiento de los pacientes, como cuando se examina la eficacia y seguridad de los algoritmos de expresión genética. El objetivo final es producir la mejor evaluación posible mientras se minimiza el riesgo de procedimientos diagnósticos innecesarios en esta población.

5.2.5 Efectos tras modificar el protocolo seguimiento RA

Dada la reducción progresiva del RA y la mejoría en el tratamiento inmunosupresor, así como los avances tecnológicos ecocardiográficos, desde 2010 en nuestro centro se ha modificado el protocolo del seguimiento de RA utilizando una estrategia menos invasiva basada en control ecocardiográfico con STE y reduciendo el número de BEM. El protocolo previo existente en nuestro centro hasta 2010 estaba basado únicamente en la realización de BEM.

5.2.5.1 Efecto sobre la incidencia de RA

El número de RA ($\geq 2R$) medio por paciente fue de 0.79 en la cohorte histórica (TC entre enero 2000 hasta diciembre 2009) reduciéndose de forma significativa a 0.34 ($p < 0.001$) tras la instauración del cambio de protocolo en el año 2010.

La tendencia a la reducción del RA durante el primer año es un fenómeno conocido de forma universal que se ha puesto de manifiesto en los últimos años. Los datos del registro

internacional muestran la reducción progresiva en la incidencia de RA. Según el registro de la ISHLT durante el periodo 2004-2006 la incidencia de RA fue del 30%. Sin embargo en el periodo 2010-2012 esta incidencia se redujo al 25%. Esta reducción ha sido atribuida a la mejoría en el campo de la inmunosupresión, así como a la tendencia actual a ser menos agresivo en el tratamiento de los rechazos moderados. Los datos de la nuestra serie son superponibles a los de la serie internacional. Una explicación adicional que podría explicar el descenso de los RA según nuestro estudio es la reducción del número de BEM realizadas.

5.2.5.2 Efectos del cambio de protocolo sobre la mortalidad en el primer año

El empleo del ecocardiograma con STE seriado permitió una reducción del 38% en el número de BEM, con un número más bajo de diagnósticos de episodios de RA por paciente.

Uno de los posibles efectos de la reducción de BEM realizadas el primer año podría ser un aumento de la mortalidad el primer año. Sin embargo, la supervivencia a 1 año con el cambio de protocolo guiado por ecocardiograma STE y reducción de BEM fue 77%, sin encontrar diferencias significativas con la cohorte de la década previa (TC 2000-2009) de nuestro propio centro 70.5% ($p=0.19$). Además, los datos fueron superponibles a los publicados por la RETC y la ISHLT con supervivencias al año de 80 y 81% respectivamente.

Por tanto, una estrategia de seguimiento con ecocardiograma con STE y reducción en el número de BEM fue segura y no se asoció a un aumento del número de muertes durante el primer año.

5.2.5.3 Efectos sobre la mortalidad a largo plazo

A más largo plazo no existieron diferencias en la curva de supervivencia, siendo las curvas de supervivencia de la nueva cohorte de seguimiento (enero 2010-diciembre 2015)

con ecocardiograma con STE y reducción de BEM superponible a la curva de supervivencia de la cohorte histórica (enero 2000-diciembre 2009) con la que la comparamos.

5.3 Nuevos métodos para el diagnóstico del RA

Recientemente se han desarrollado métodos basados en la monitorización de la respuesta inmune mediante el estudio de la expresión de determinados marcadores genéticos de las células mononucleares de la sangre periférica.

El EEUU se llevó acabo el estudio CARGO (*Cardiac Allograft Rejection Gene Expression Observational*).¹²⁸ El test no invasivo del perfil de expresión génica en sangre periférica (GEP; de sus iniciales en inglés “*gene-expression profiling*”), **AlloMap®**, demostró ser capaz de discriminar RA según ISHLT grado 0 (quiescencia) respecto rechazo moderado-severo ($\text{ISHLT} \geq 3A$) en dicho estudio. El test GEP AlloMap® cuantifica mediante RT-PCR la expresión de 20 genes (11 informativos de rechazo y 9 para control de calidad) y elabora un score (0-39) que cuanto más alto, mayor el riesgo de rechazo.

De forma muy reciente se ha publicado el estudio CARGO 2 el cual tuvo como objetivo evaluar el test GEP en una población diferente del estudio CARGO. La hipótesis fue que la capacidad de discriminar RA vs quiescencia era similar a la demostrada en el CARGO.

¹²⁹ Se trata de un estudio prospectivo, observacional y multicéntrico (17 centros: 4 americanos y 13 europeos, y de estos, un centro español). Se incluyeron pacientes con TC y se recogieron durante el seguimiento rutinario post-TC, muestras de sangre junto con los datos clínicos asociados. Las muestras de sangre fueron enviadas al laboratorio central para realización del test AlloMap®. El diagnóstico estándar de RA se realizó según la clasificación ISHLT en la BEM por patólogos locales y un panel central de patólogos.

Para el análisis se excluyeron las muestras extraídas < 55 días post-TC, < 30 días tras transfusión de hemoderivados, pacientes con prednisona ≥ 20 mg/día y < 60 días tras episodio de rechazo tratado. Se analizó sensibilidad, especificidad, curva ROC, valor predictivo negativo, valor predictivo positivo para el score GEP (rango 0-39) en relación al resultado de la BEM realizada el mismo día.

Basados en 938 pares (BEM y GEP) el valor de la curva ROC del score GEP para diferenciar rechazo ≥ 3 -A ISHLT (moderado-severo) fue de 0,70 y 0,69 para ≥ 2 -6 meses y > 6 meses post-TC respectivamente. Dependiendo del umbral de corte elegido el VPN y VPP varió entre 98,1-100% y 2-4,7% respectivamente. Existen una serie de aspectos relevantes de dicho estudio

En primer lugar, en una muestra clínica con mayor porcentaje de pacientes de raza caucásica se validaron los hallazgos del estudio previo (CARGO). El elevado VPN del GEP permite, en pacientes de bajo riesgo de RA evitar de forma razonable la BEM. Por otra parte el bajo VPP hace necesaria la BEM para confirmar RA. En segundo lugar, existió un bajo porcentaje de RA moderado-severo (3,2% de las BEM, y 13% de los pacientes), inferior a la de otros estudios y que puede tener varias explicaciones. Entre ellas, la mayor eficacia de la inmunosupresión actual y la selección de los pacientes (se excluyeron aquellos < 2 meses post-TC o con rechazo tratado en periodo inmediato previo, ambas situaciones de mayor riesgo de rechazo). Llama la atención la concordancia limitada entre patólogos centrales y locales para diagnosticar RA (60% de acuerdo para RCA moderado-severo) ya conocida en otros análisis de este estudio. Esto refleja que a pesar de que la BEM es el diagnóstico estándar del RA, se trata de una prueba imperfecta.

Por su trascendencia en la práctica clínica cabe mención especial el estudio IMAGE evaluó el test de expresión génica Allomap frente a pacientes seguidos con BEM.¹³⁰ Se

trata de un estudio multicéntrico llevado a cabo en 13 centros americanos entre 2005 y 2009 donde se randomizaron 602 pacientes a los cuales se les había realizado TC entre 6 meses y 5 años, para seguimiento con test de expresión génica frente a BEM. Se realizó un análisis de no inferioridad de las dos estrategias respecto a un objetivo combinado de RA con compromiso hemodinámico, muerte y retrasplante.

Para ser incluidos en el estudio debían estar estables clínicamente y presentar FE >45%, se excluyeron pacientes con EVI o síntomas de insuficiencia cardiaca. Todos los pacientes fueron monitorizados clínicamente y ecocardiográficamente. La realización de BEM fue realizada según el protocolo asignado, con BEM adicionales en ambos grupos en caso de sospecha de disfunción del injerto por la clínica o el ecocardiograma y el grupo con seguimiento según test de expresión génica cuando estaba por debajo del umbral predeterminado.

Se aleatorizaron 602 pacientes con seguimiento medio de 19 meses. Tras 2 años de seguimiento, no hubo diferencia entre ambos grupos (expresión génica vs BEM) con respecto al objetivo primario (14.5 vs 15.3; hazard ratio con expresión génica 1.04, IC 95% 0.67-1.68). No se encontraron diferencias respecto a la mortalidad por cualquier causa (6.3% vs 5.5%, p 0.82). Los pacientes monitorizados con el test de expresión génica presentaron un número menor de BEM realizadas por año de seguimiento (0.5 vs 3, p< 0.001). De 34 episodios de RA identificados de RA en el grupo de expresión génica, tan solo 6 fueron detectados en base al test. El resto fueron asociados a clínica de insuficiencia cardiaca o al ecocardiograma. El estudio concluye que en pacientes seleccionados, con un TC de menos de 6 meses de seguimiento Post-TC y con bajo riesgo de RA, la estrategia de monitorizar el RA con el test de expresión génica, en comparación con las BEM rutinarias, no se asoció con efectos adversos serios y se redujo el número de BEM. En la editorial que acompaña a la publicación se comentan algunas de las limitaciones del

estudio. Los pacientes incluidos presentaban bajo riesgo de RA y tan solo el 20% de pacientes elegibles fueron aleatorizados. El hecho de que en el grupo con seguimiento por expresión génica, hubiese episodios de RA que no fueron identificados hasta existir disfunción del injerto, y que los resultados obtenidos no fueran peores que en el grupo con seguimiento por BEM, pone de manifiesto si realmente es necesario la realización indefinida de BEM a largo plazo post-TC. Sería interesante realizar un ensayo que comparase la realización de BEM indefinidas vs la discontinuación de BEM tras determinado periodo. O individualizar el esquema de BEM u otras pruebas de seguimiento del RA en base a factores de riesgo conocido como la edad joven, el género femenino o la historia de RA previo.

Para concluir, el empleo de GEP no está aceptado de forma universal por su limitada sensibilidad para el diagnóstico de RA. Aunque el Allomap presenta un VPN muy elevado y puede evitar el riesgo de la BEM, es preciso estar seguro de no perder ningún caso de RA. En el estudio CARGO 2 pasados los primeros 6 meses post-TC la sensibilidad fue solo del 25%. A pesar de esto las guías actuales de la ISHLT sobre el cuidado de los receptores de TC sostienen que el GEP con Allomap puede ser empleado para excluir $RA \geq 2R$ en pacientes de bajo riesgo entre los 6 meses y 5 años post-TC (recomendación 2A, nivel de evidencia C).¹⁵

5.4 Direcciones futuras

El nuevo desarrollo de modalidades ecocardiográficas para el análisis de la velocidad y deformación miocárdica, empleando técnicas DTI o STE para una detección más precoz de la disfunción inducida por el RA, puede mejorar el valor clínico de la ecocardiografía para la evaluación no invasiva de los pacientes TC. De cualquier modo, las medidas de velocidad y deformación no pueden ser empleadas de forma exclusiva para el diagnóstico de RA. Son un suplemento a la BEM permitiendo una evaluación más eficiente y segura

del RA el primer año post-TC, con menos exámenes histológicos basados en la detección de disfunción incipiente en lugar de screening innecesarios basados en calendarios establecidos. Además puede detectar información pronóstica y funcional relevante. En comparación con la BEM se puede emplear para la monitorización de la terapia antirechazo.

El elevado grado de heterogeneidad metodológica que puede sobrestimar o infraestimar la capacidad diagnóstica de los distintos parámetros derivados del DTI y del STE, son la razón fundamental de las discrepancias encontradas en los estudios. Además, los estudios con STE pueden estar afectados por la continua progresión de la técnica y las actualizaciones del software de los dispositivos, que podrían explicar la inconsistencia de hallazgos preliminares. Los estudios futuros deben estandarizar la estrategia para la evaluación del RA, así como la metodología para la evaluación de la velocidad y deformación miocárdicas antes de establecer recomendaciones específicas para el uso del DTI y del STE en la evaluación del rechazo.

5.5 LIMITACIONES

En primer lugar es un estudio unicéntrico con un pequeño número de pacientes, por tanto nuestros valores no pueden considerados la norma de otras cohortes de pacientes TC.

La incidencia de $RA \geq 2R$ en nuestra población es baja (12 de 235 muestras analizadas), esto podría condicionar una sobrestimación de la sensibilidad y el valor predictivo negativo. Nuestros estudios ganarían importancia y aceptabilidad en caso de realizarse un estudio más extenso, preferiblemente multicéntrico, para poder ser empleado en la práctica clínica diaria.

La necesidad de imágenes de alta calidad es una limitación de la técnica para su práctica rutinaria, aún es una técnica joven quedan problemas importantes por resolver como las diferencias entre las distintas casas comerciales, así como las propias diferencias al

actualizar versiones más nuevas de software de los propios equipos. A pesar de esas limitaciones el análisis fue posible en un número muy elevado de segmentos. La reproducibilidad de la técnica fue muy buena, similar a la reportada por otros estudios, pero podría aumentar aún con el desarrollo de la técnica.

El rechazo humoral no fue excluido de forma sistemática en nuestro estudio, solo en caso de existir alto grado de sospecha, lo cual podría modificar parcialmente nuestros resultados.

6. CONCLUSIONES

1. La realización de un ecocardiograma precoz en los primeros 15 días post-TC con técnica STE nos aporta valores de referencia basales de cada paciente para la monitorización de las complicaciones a corto plazo.
2. Los ecocardiogramas reglados durante el primer año aportan valores de referencia para el seguimiento a medio y largo plazo, con reconocido valor pronóstico.
3. El GLS VI se encontró reducido en el post-TC precoz normalizándose a los 2 años post-TC. El GLS VD se encontró reducido en el post-TC precoz normalizándose a 1 año post-TC.
4. La variabilidad intra e inter observador de las medidas de los parámetros de deformación en la población de pacientes TC fue excelente.
5. Los parámetros tradicionales ecocardiográficos no fueron predictores de RA en el análisis multivariante.
6. El GLS VI, que es una medida de función longitudinal izquierda está reducido durante los episodios de RA moderado ($\geq 2R$), los valores obtenidos son similares a los reportados por otros autores. Es el primer estudio en la literatura en describir la afectación del GLS VD y más en concreto de la pared libre de VD en pacientes TC mediante la técnica STE.
7. Los parámetros derivados de STE que se asociaron a presencia de $RA \geq 2R$ en el análisis multivariante fueron $GLS VI < 15.5\%$ y el SL de la pared libre VD $< 17\%$, con un VPN de 98.8% para cada valor. La capacidad diagnóstica y el VPP fue reducido, por lo tanto estas variables de forma aislada no pueden sustituir a la BEM en el diagnóstico del RA.
8. Proponemos el empleo de una nueva variable denominada Strain 'VI+VD' con muy elevado VPN para excluir $RA \geq 2R$, podría ser una herramienta diagnóstica segura, reservando la BEM para pacientes con valores de STE reducidos.

9. Tras los hallazgos de este estudio el cambio en nuestro protocolo de seguimiento de RA basado en ecocardiogramas con STE y disminución del número de BEM permitió una reducción del 38% de BEM y además fue seguro sin existir diferencias en la mortalidad a 1 año desde la implementación del protocolo en enero 2010 hasta la actualidad.

7. RESUMEN

Introducción:

En las últimas décadas el trasplante cardíaco (TC) se ha convertido en la terapia estándar de la insuficiencia cardíaca avanzada. Es un fenómeno ya conocido que el tiempo de isquemia, el aumento de las resistencias pulmonares, la denervación y los inmunosupresores pueden alterar la función del injerto. La evolución de la función ventricular izquierda y derecha después del TC no ha sido bien establecida.

El Speckle-tracking (STE) es una técnica ecocardiográfica recientemente introducida con mayor sensibilidad para la detección de las alteraciones de la función sistólica regional, se cree que esta técnica podría convertirse en una herramienta de gran utilidad en el diagnóstico precoz de la disfunción sistólica debida al RA, a la enfermedad vascular del injerto (EVI) o al tratamiento inmunosupresor en trasplantados, y podría suponer una alternativa no invasiva para el seguimiento del órgano trasplantado.

A pesar de los avances en la terapia inmunosupresora, el RA celular sigue siendo frecuente, con una prevalencia entre 35 y 40%. Además supone una causa importante de mortalidad en estos pacientes. El RA se estratifica según la nomenclatura propuesta por la ISHTL, iniciándose tratamiento en grados de RA $\geq 2R$. El gold estándar para la detección de RA se basa en el análisis histológico de las muestras obtenidas por biopsia endomiocárdica (BEM) que se realiza de forma protocolizada durante el primer año post-TC. Se trata de un procedimiento invasivo, costoso, no exento de complicaciones que empeora la calidad de vida de estos pacientes. Han surgido distintas técnicas no invasivas para intentar limitar el número de BEM durante el seguimiento, por su disponibilidad y bajo coste destaca la ecocardiografía.

Los objetivos de nuestro estudio fueron en primer lugar determinar la evolución de los parámetros ecocardiográficos tradicionales de función de ventrículo izquierdo (VI) y ventrículo derecho (VD) y derivados del STE los primeros dos años post-TC. En segundo lugar evaluar la utilidad STE como para la monitorización no invasiva del RA el primer año post-TC.

Métodos:

Se trata de un estudio prospectivo unicéntrico en el Hospital Puerta de Hierro Majadahonda (Madrid) durante el periodo comprendido entre enero 2010 y junio del 2013. El estudio fue aprobado por el comité ético del hospital y se realizó de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado.

Para el objetivo 1 se incluyeron 31 pacientes TC entre enero 2010 y junio 2013. Se realizaron ecocardiogramas: basal (los 14 días post-TC denominándose post-TC precoz), 3, 6, 12 meses (seguimiento a medio plazo) y 24 meses (seguimiento a largo plazo).

Durante el primer año se realizó biopsia endomiocárdica el mismo día del ecocardiograma (1-2 horas tras BEM) para excluir rechazo. Todos los pacientes se realizaron coronariografía y ecografía intracoronaria (IVUS) de control a 1 año como parte del protocolo habitual en nuestro centro.

Se excluyeron pacientes que presentaban $RA \geq 2R$ en alguno de los momentos definidos del seguimiento, o en caso de no alcanzar 2 años de seguimiento por empeoramiento de la ventana acústica. Se analizaron parámetros ecocardiográficos clásicos y de deformación: Strain global longitudinal (GLS) de VI derivado de STE obtenido en planos apicales 4 y 2 C (modelo de 12 segmentos) y GLS de VD y Strain longitudinal (SL) pared

libre de VD en plano apical centrado en VD (modelo de 6 segmentos). El grupo control incluyó 25 voluntarios sanos.

Para el objetivo 2 se incluyeron 34 pacientes TC entre enero 2010 y diciembre 2012 en el Hospital Puerta de Hierro Majadahonda. Se realizaron un total de 235 pares de BEM y ecocardiogramas (realizadas el mismo día). Se llevó a cabo una media de 7 BEM por paciente (rango intercuartílico 6-8), durante el primer año de seguimiento. Se analizaron parámetros ecocardiográficos clásicos y de deformación: GLS de VI derivado de STE obtenido en planos apicales 4 y 2 C (modelo de 12 segmentos) y GLS de VD y SL pared libre de VD en plano apical centrado en VD (modelo de 6 segmentos). Además, se analizaron strain radial y circunferencial obtenidos de un plano eje corto a nivel de los músculos papilares.

Resultados:

Para el objetivo 1 aunque la FEVI permaneció preservada, el GLS VI se encontró reducido en el post-TC precoz (-17.7 ± 3 en TC vs -20.7 ± 2.8 en controles), mejorando progresivamente hasta su normalización completa a los dos años post-TC (-20.0 ± 3.7 vs. -20.7 ± 2.8 , $p = 0.60$). El TAPSE estaba alterado en el post-TC precoz y aumentó de forma progresiva (11.9 ± 2.9 mm basal vs. 19.0 ± 3.6 mm a los 2 años, $P < 0.001$).

El GLS VD aumenta igualmente durante el seguimiento (-17.4 ± 3.5 basal vs. -22.6 ± 3.3 a los 2 años, $P = 0.001$), alcanzando valores normales al año post-TC.

Para el objetivo 2 el RA fue detectado en un 26.4% de las muestras de BEM ($n = 62$), de las cuales 5.1% ($n = 12$) requirieron tratamiento específico ($RA \geq 2R$). Se encontraron menores valores de GLS VI y de SL pared libre de VD en pacientes con $RA \geq 2R$ comparado con aquellos sin RA ($13.7 \pm 2.7\%$ vs $17.8 \pm 3.4\%$ y $16.6 \pm 3.6\%$ vs $23.3 \pm 5.2\%$, respectivamente).

En el análisis multivariante las variables que se asociaron con la presencia de $RA \geq 2R$ fueron GLS VI $< 15.5\%$ y SL pared libre VD $< 17\%$

Un punto de corte de GLS VI $< 15.5\%$ presentó 85.7% sensibilidad, 81.4% especificidad, 98.8% valor predictivo negativo, 25.0% valor predictivo positivo, y 81.7% de capacidad diagnóstica para detectar la presencia de $RA \geq 2R$. Un punto de corte de SL pared libre de VD mostró 85.7% sensibilidad, 91.1% especificidad, 98.8% valor predictivo negativo, 42.9% valor predictivo positivo y 90.7% de capacidad diagnóstica de $RA \geq 2R$.

Obtuvimos una variable denominada Strain “VI+VD” (definida como la presencia de GLS VI $> 15.5\%$ y SL pared libre VD $> 17\%$). La nueva variable fue normal en 106 ecocardiogramas (57.6%) de todos los estudios y en ninguno existió $RA \geq 2R$ demostrado por la BEM.

Conclusión:

En esta serie de TC con curso postoperatorio normal, los valores de GLS VI y GLS VD están reducidos de forma precoz post-TC y aumentan de forma progresiva hasta su completa normalización a los 2 y 1 año respectivamente. Este es el primer estudio en la literatura que muestra recuperación completa de los parámetros de deformación y ofrece valores “normales” de strain que sin son confirmados por estudios de mayor tamaño, podrían emplearse para la monitorización de la función del injerto en los receptores de TC.

Proponemos el empleo de dos medidas ecocardiográficas GLS VI y de SL pared libre de VD, para la evaluación no invasiva del RA el primer año post-TC. Las medidas del GLS VI y SL pared libre del VD son factibles y permiten reducir la necesidad repetida de BEM en todos los pacientes TC.

Sí estos hallazgos se confirman por un estudio de mayor tamaño, idealmente multicéntrico, es posible que el empleo de los parámetros de deformación de VI y VD

sean herramientas útiles para identificar pacientes TC en los cuales el riesgo de RA que requiere tratamiento es suficientemente bajo, de forma que la BEM puede ser pospuesta de forma segura.

8. ANEXOS

8.1 Protocolo de ecocardiograma

PROTOCOLO ECOCARDIOGRAMA

Identificación (nº de paciente):

Número de Ecocardiograma-BEM:

Fecha:

Edad: Sexo:

Altura: Peso:

TA: Ritmo durante el Ecocardiograma:

INSTRUCCIONES GENERALES para la adquisición de las imágenes:

Utilización de armónico.

Centrar el foco en la región de interés. Ajustar para FR en torno a 50.

Utilizar una profundidad suficiente para que se vean las estructuras de interés y evitar zonas que no aportan información.

Para las imágenes de cine (modo 2D y doppler color): adquisición de tres ciclos consecutivos con buena señal del ECG, evitar latidos extrasistólicos.

Adquisición de Speckle: tres ciclos consecutivos con zoom en ventrículo izquierdo/ventrículo derecho. Aumentar la ganancia y desactivar el modo Xres, FR entre 55 y 75 frames/sg.

Modo M y Doppler tisular: velocidad de 75 mm/sec y volumen muestral 3-5 mm.

PLANOS ECOCARDIOGRÁFICOS:

PARAESTERNAL EJE LARGO:

- Modo 2D para medición de VI (cine-3 latidos)
- Modo M/2D (a elección según orientación del VI) con la medición de las dimensiones del ventrículo izquierdo: diámetro telediastólico (DTD), diámetrotelesistólico (DTS), septo interventricular (SIV), pared posterior (PPVI). (Imágenes congeladas).
- Modo 2D con medición del tracto de salida de ventrículo izquierdo (TSVI) en sístole (imagen congelada).
- Doppler color para valoración de insuficiencia mitral (IM) e insuficiencia aórtica (IAO) (cine-3 latidos).

VENTRÍCULO IZQUIERDO:**PLANO APICAL 4 cámaras:**

- Zoom del VI para medir: volumen telediastólico (VTD), volumen telesistólico (VTS) y FEVI. (imágenes congeladas)
- Doppler color para valoración de la IM. (cine-3 latidos). Si el grado de IM es > II se realizarán las medidas habituales (vena contracta (VC), orificio efectivo regurgitante (ORE) por PISA, doppler continuo de la IM) y se enviarán las imágenes congeladas.
- Doppler pulsado del patrón de llenado mitral (Volumen de muestra a la altura del borde de contacto de las valvas en diástole). Medición de onda E, onda A y TDE. (imagen congelada)
- Doppler pulsado entre el tracto de salida de VI y valvas mitrales para medir el TRIV (imagen congelada).
- Doppler tisular en anillo medial y lateral de ventrículo izquierdo para medición de la onda E'. (imagen congelada).
- **SPECKLE: Zoom de VI (cine-3 latidos) con aumento de la ganancia y desactivación de modo XRes.**

PLANO APICAL 2 cámaras:

- **SPECKLE: Zoom de VI (cine-3 latidos) con aumento de la ganancia y desactivación de modo XRes.**

PLANO APICAL 3 cámaras:

- Doppler color para valoración de la IM e IAO. (cine-3 latidos).

PLANO APICAL 5 cámaras:

- Doppler color para valoración de la válvula aórtica (cine 3 latidos). Si el grado de IAO es > II se realizarán las medidas habituales (VC, ORE por PISA, doppler continuo de la IAO) y se enviarán las imágenes congeladas.
- Doppler pulsado en el TSVI para medir la VTI a este nivel (imagen congelada).

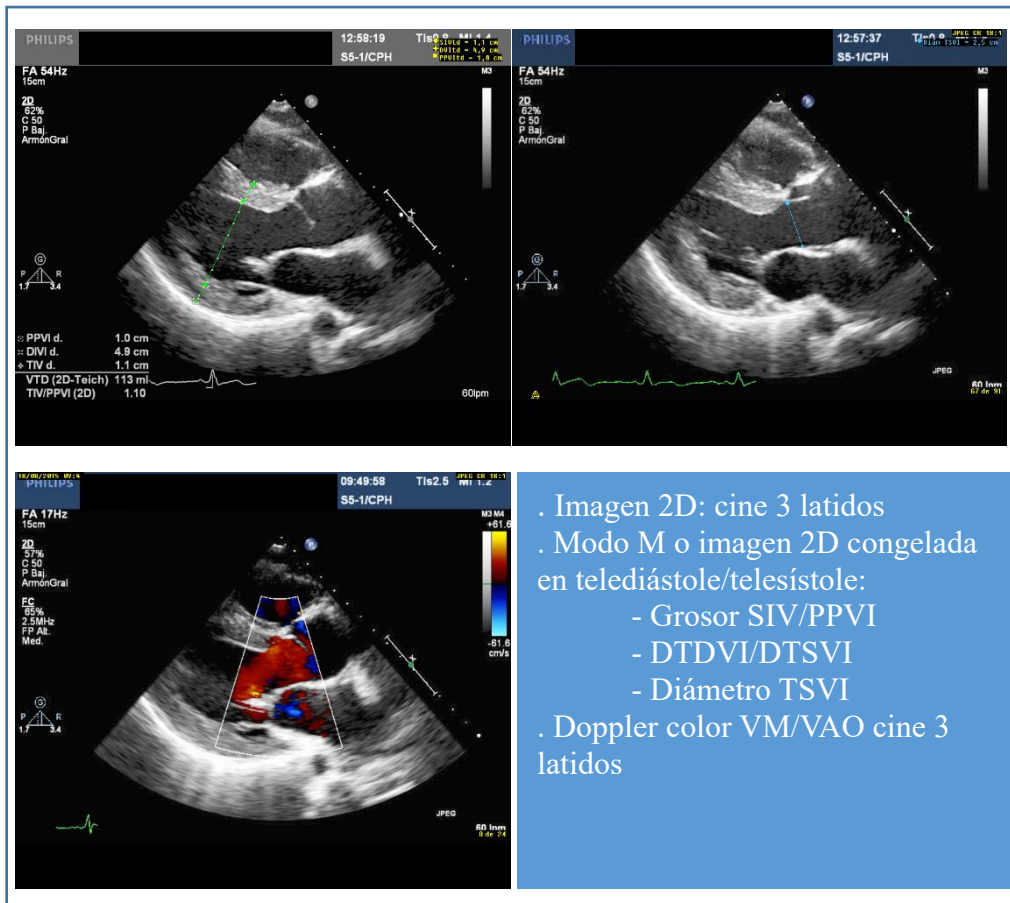
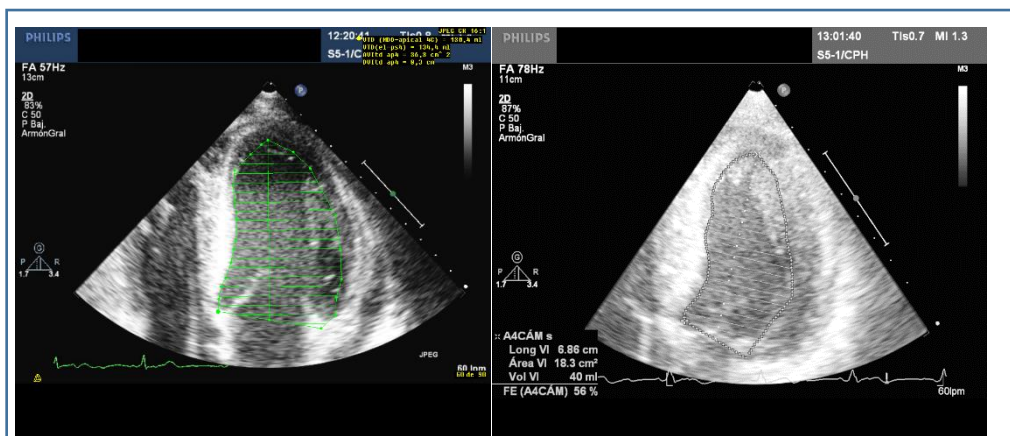
VENTRÍCULO DERECHO, PLANO APICAL 4 CÁMARAS centrado en VD:

- Zoom en el VD para medir la FAC, medición del área telediastólica y telesistólica (imágenes congeladas).
- Zoom en el VD para medir los diámetros del eje largo y eje corto (imagen congelada)

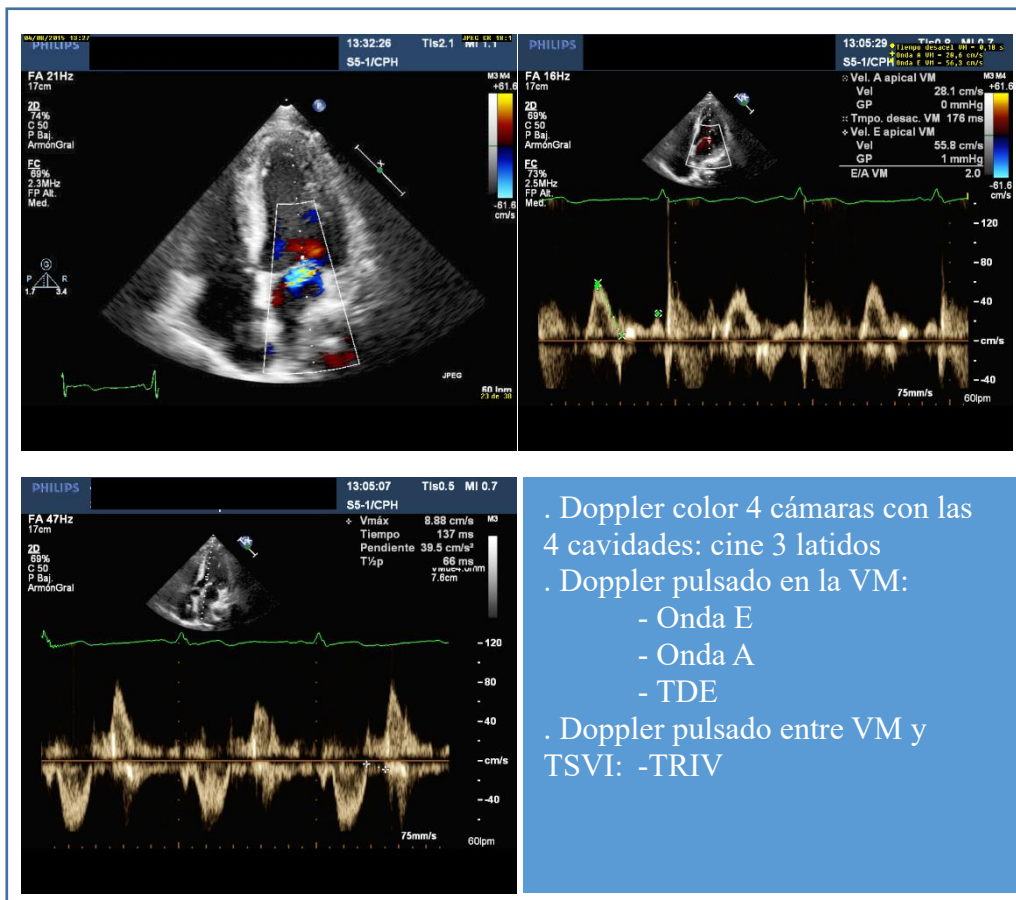
- Modo M en el anillo lateral tricúspide para medición del TAPSE. (imagen congelada)
- Doppler tisular en el anillo lateral tricúspide para medición de la onda sistólica. (imagen congelada)
- Doppler Color en la insuficiencia tricúspide. (imagen congelada) Si el grado de IT es > II se realizarán las medidas habituales (VC, ORE por PISA) y se enviarán las imágenes congeladas.
- Doppler continuo en flujo de insuficiencia tricúspide con la medición de la presión sistólica pulmonar (PSVD). (imagen congelada)
- **SPECKLE: Zoom de VD (cine-3 latidos) con aumento de la ganancia y desactivación de modo XRes.**

PLANO SUBCOSTAL

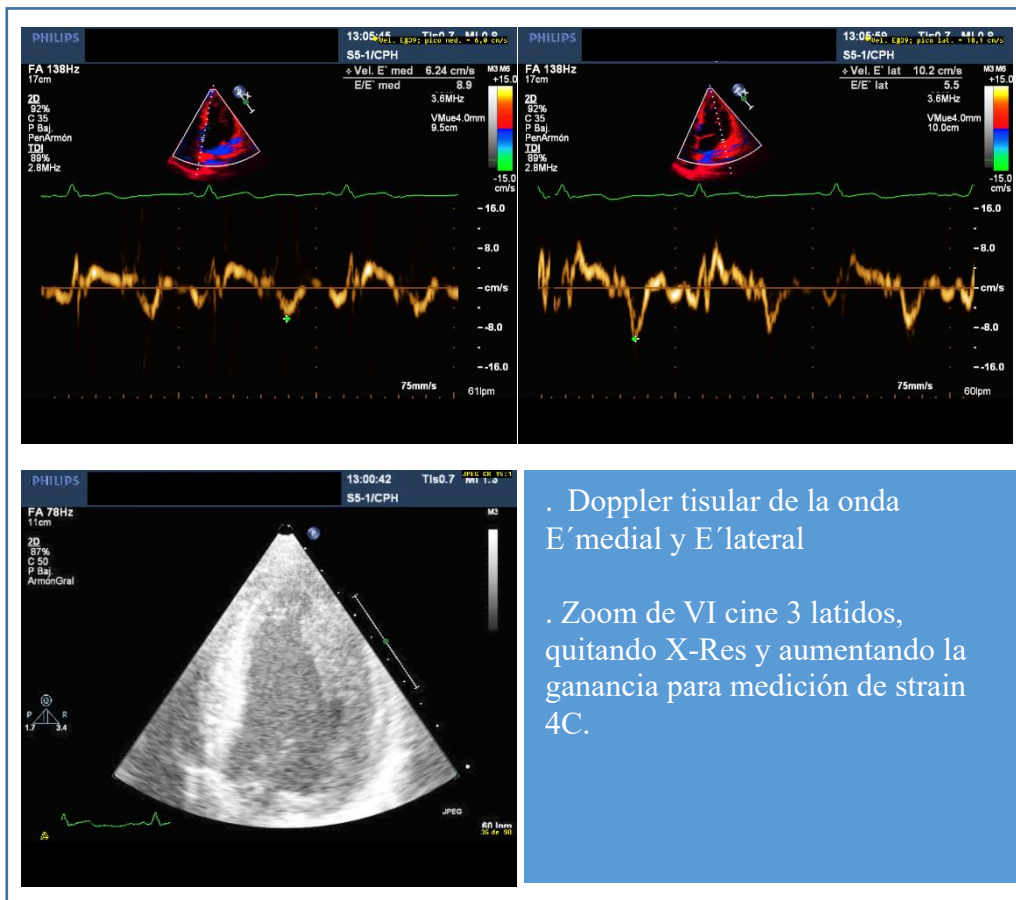
- Modo 2D que incluya las 4 cavidades para valoración del grosor de VD y de la presencia de derrame pericárdico. (Imagen congelada)
- Modo 2D para valorar la vena cava inferior y sus cambios inspiratorios. (2 imágenes congeladas)

LISTA DE VISTAS Y ADQUISICIONES:**1. PARAESTERNAL EJE LARGO****2. APICAL 4 CÁMARAS: VENTRÍCULO IZQUIERDO**

3. APICAL 4 CÁMARAS Y DOPPLER PULSADO



4. DOPPLER TISULAR y ZOOM DE VI PARA SPECKLE



. Doppler tisular de la onda E' medial y E' lateral

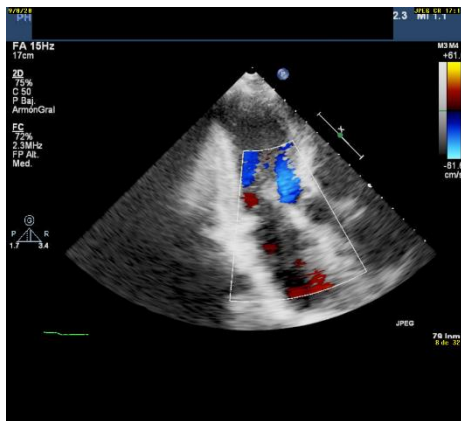
. Zoom de VI cine 3 latidos, quitando X-Res y aumentando la ganancia para medición de strain 4C.

5. APICAL 2 CÁMARAS del VENTRÍCULO IZQUIERDO



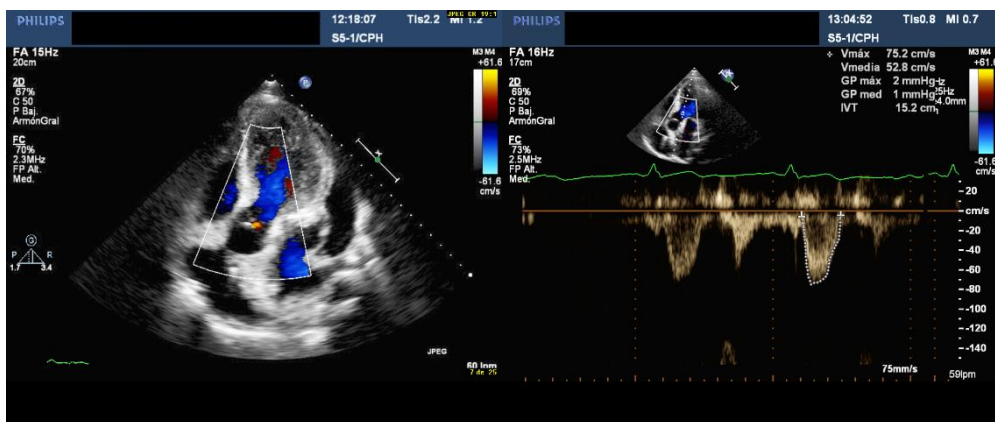
. Zoom de VI cine 3 latidos, quitando X-Res y aumentando la ganancia para medición de strain 2C.

6. APICAL 3 CÁMARAS del VENTRÍCULO IZQUIERDO



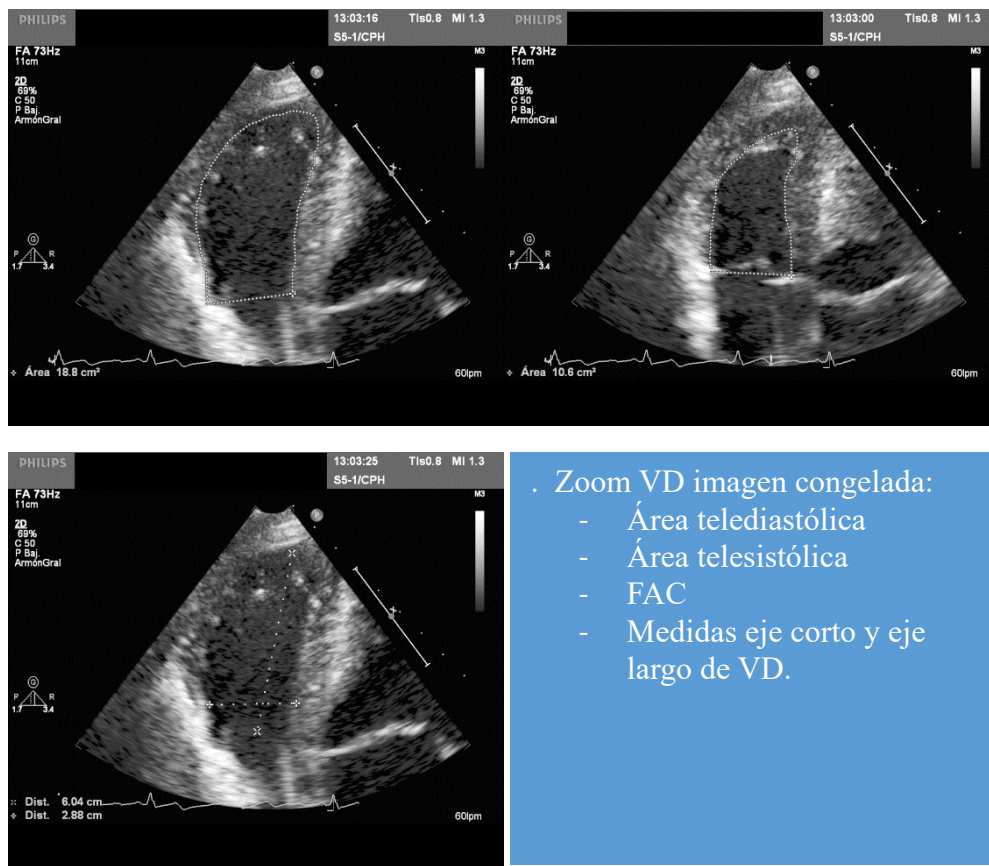
. Doppler color de la VM y VAO para valoración de las insuficiencias. Cine 3 latidos.

7. APICAL 5 CÁMARAS del VENTRÍCULO IZQUIERDO

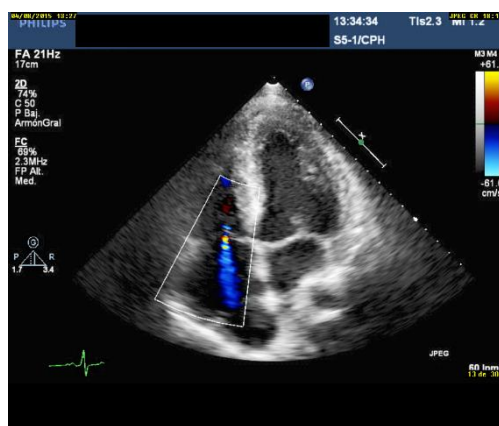
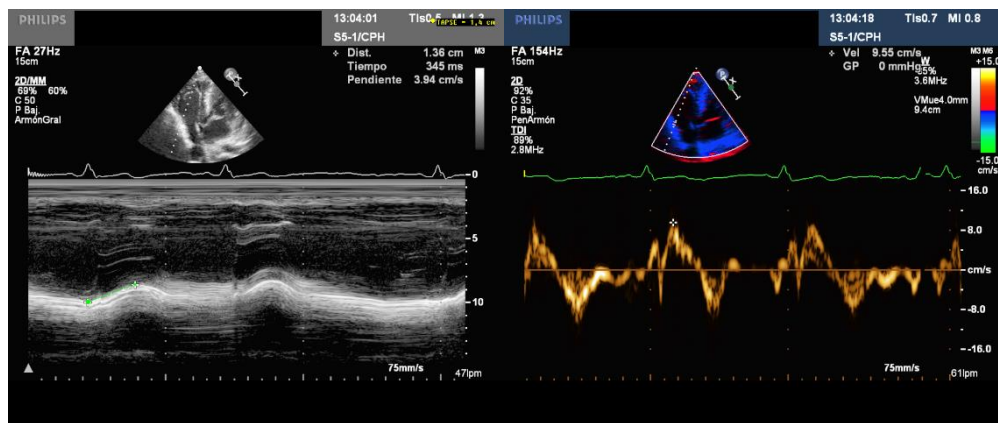


. Doppler color de VAO cine 3 latidos.
 . Doppler pulsado en TSVI para medir VTI. (imagen congelada)

8. APICAL 4 CÁMARAS: VENTRÍCULO DERECHO

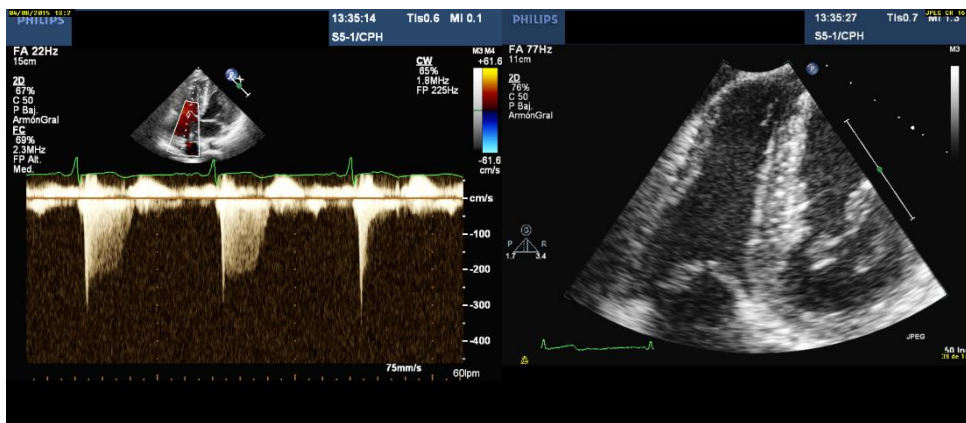


9. APICAL 4 CÁMARAS: VENTRÍCULO DERECHO



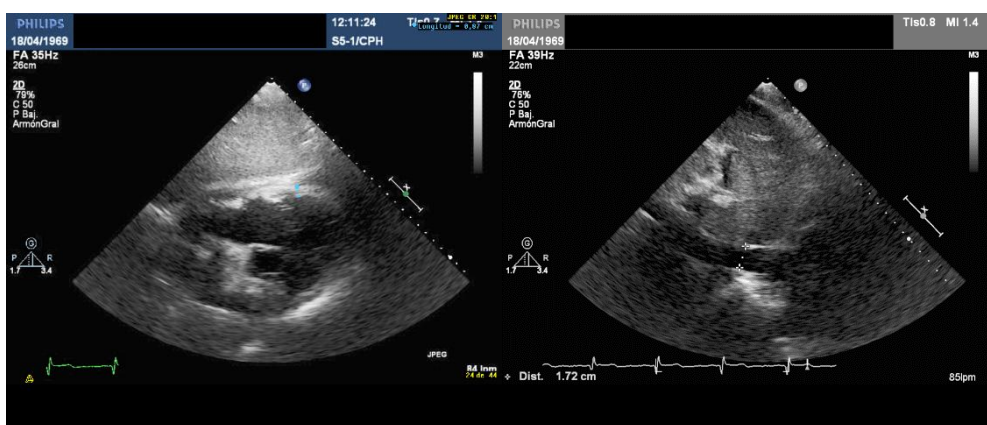
- Modo M en el anillo tricúspide: TAPSE
- Doppler tisular del anillo lateral tricúspide: Onda S
- Doppler color para valoración de la IT. (Imagen congelada)

10. APICAL 4 CÁMARAS: VENTRÍCULO DERECHO



- . Doppler continuo de la IT para medir la PVD sistólica.
- . Zoom de VD cine 3 latidos, quitando X-Res y aumentando la ganancia para medición de strain de VD.

11. SUBCOSTAL



- . 2D con las 4 cavidades. Medición del grosor de VD y del derrame pericárdico si existe. Imagen congelada.
- . 2D con la VCI tamaño y variaciones respiratorias. Imágenes congeladas

9. BIBLIOGRAFIA

1. Moñivas Palomero V, Mingo Santos S, Goirigolzarri Artaza J, Rodriguez Gonzalez E, Restrepo Córdoba MA, Jiménez Sanchez D, et al. Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Heart Transplant Patients: Two-Year Follow-Up of Right and Left Ventricular Function. *Echocardiography*. 2016 May;33(5):703–13.
2. Mingo-Santos S, Moñivas-Palomero V, Garcia-Lunar I, Mitroi CD, Goirigolzarri-Artaza J, Rivero B, et al. Usefulness of Two-Dimensional Strain Parameters to Diagnose Acute Rejection after Heart Transplantation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Oct;28(10):1149–56.
3. Alonso-Pulpón L, Segovia J, Gómez-Bueno M, García-Pavía P. Heart transplantation: organisational aspects and current trends in immunosuppression—a view from Spain. *Heart*. 2012 Jun 1;98(11):878–89.
4. Yilmaz A, Kindermann I, Kindermann M, Mahfoud F, Ukena C, Athanasiadis A, et al. Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy: Differences in complication rate and diagnostic performance. *Circulation*. 2010;122(9):900–9.
5. Yusen RD, Edwards LB, Dipchand AI, Goldfarb SB, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Lung and Heart–Lung Transplant Report—2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *J Hear Lung Transplant*. 2016 Oct;35(10):1170–84.
6. González-Vílchez F, Segovia Cubero J, Almenar L, Crespo-Leiro MG, Arizón JM, Villa A, et al. Registro Español de Trasplante Cardiaco. XXVI Informe Oficial de la Sección de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardiaco de la Sociedad Española de Cardiología (1984-2014). *Rev Española Cardiol*. 2015 Nov;68(11):1008–21.
7. Wu GW, Kobashigawa JA, Fishbein MC, Patel JK, Kittleson MM, Reed EF, et al. Asymptomatic antibody-mediated rejection after heart transplantation predicts poor outcomes. *J Heart Lung Transplant*. 2009 May;28(5):417–22.
8. Raichlin E, Edwards BS, Kremers WK, Clavell AL, Rodeheffer RJ, Frantz RP, et al. Acute cellular rejection and the subsequent development of allograft vasculopathy after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2009 Apr;28(4):320–7.
9. Patel JK, Kittleson M, Kobashigawa JA. Cardiac allograft rejection. Vol. 9, Surgeon. Landes Bioscience, Austin; 2011. p. 160–7.
10. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J, et al. Revision of the 1990 Working Formulation for the Standardization of

- Nomenclature in the Diagnosis of Heart Rejection. *J Hear Lung Transplant*. 2005 Nov;24(11):1710–20.
11. From AM, Maleszewski JJ, Rihal CS. Current Status of Endomyocardial Biopsy. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(11):1095–102.
 12. Calviño-Santos RA, Crespo-Leiro MG, Vázquez-Rodríguez JM, Salgado-Fernández J, Vázquez-González N, Paniagua-Martín MJ, et al. Deep vein thrombosis after transfemoral endomyocardial biopsy in cardiac transplant recipients. *J Hear Lung Transplant*. 2005;24(5):643–4.
 13. Chan MCY, Giannetti N, Kato T, Kornbluth M, Oyer P, Valantine HA, et al. Severe tricuspid regurgitation after heart transplantation. *J Hear Lung Transplant*. 2001;20(7):709–17.
 14. Nguyen V, Cantarovich M, Cecere R, Giannetti N. Tricuspid regurgitation after cardiac transplantation: How many biopsies are too many? *J Hear Lung Transplant*. 2005;24(7 SUPPL.):227–31.
 15. Costanzo MR, Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Hear Lung Transplant*. 2010 Aug;29(8):914–56.
 16. Badano LP, Miglioranza MH, Edvardsen T, Colafranceschi AS, Muraru D, Bacal F, et al. European Association of Cardiovascular Imaging/Cardiovascular Imaging Department of the Brazilian Society of Cardiology recommendations for the use of cardiac imaging to assess and follow patients after heart transplantation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(9):919–48.
 17. Peteiro J, Redondo F, Calvino R, Cuenca J, Pradas G, Beiras AC. Differences in heart transplant physiology according to surgical technique. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;112(3):584–9.
 18. Schnoor M, Schäfer T, Lühmann D, Sievers HH. Bicaval versus standard technique in orthotopic heart transplantation: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007 Nov;134(5):1322–31.
 19. Jacob S, Sellke F. Is bicaval orthotopic heart transplantation superior to the biatrial technique? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009;9(2):333–42.
 20. Goland S, Siegel RJ, Burton K, De Robertis MA, Rafique A, Schwarz E, et al. Changes in left and right ventricular function of donor hearts during the first year after heart transplantation. *Heart*. 2011;97(20):1681–6.
 21. Gorcsan J, Snow FR, Paulsen W, Arrowood JA, Thompson JA, Nixon J V. Echocardiographic profile of the transplanted human heart in clinically well recipients. *J Heart Lung Transplant*. 1992;11(1 Pt 1):80–9.
 22. Wilhelmi M, Pethig K, Wilhelmi M, Nguyen H, Strüder M, Haverich A. Heart

- transplantation: echocardiographic assessment of morphology and function after more than 10 years of follow-up. *Ann Thorac Surg*. 2002 Oct;74(4):1075–9.
23. Edvardsen T, Gerber BL, Garot J, Bluemke DA, Lima JAC, Smiseth OA. Quantitative assessment of intrinsic regional myocardial deformation by Doppler strain rate echocardiography in humans: Validation against three-dimensional tagged magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2002;106(1):50–6.
 24. Cladellas M, Oriol A, Caralps JM. Quantitative Assessment of Valvular Function After Cardiac Transplantation by Pulsed Doppler Echocardiography. *Am J Cardiol*. 1994;73:1197–201.
 25. Bhatia SJ, Kirshenbaum JM, Shemin RJ, Cohn LH, Collins JJ, Di Sesa VJ, et al. Time course of resolution of pulmonary hypertension and right ventricular remodeling after orthotopic cardiac transplantation. *Circulation*. 1987;76(4):819–26.
 26. Aziz TM, Saad RA, Burgess MI, Campbell CS, Yonan NA. Clinical significance of tricuspid valve dysfunction after orthotopic heart transplantation. *J Hear Lung Transplant*. 2002 Oct;21(10):1101–8.
 27. Thorn EM, de Filippi CR. Echocardiography in the Cardiac Transplant Recipient. *Heart Fail Clin*. 2007;3(1):51–67.
 28. St.Goar FG, Gibbons R, Schnittger I, Valentine HA, Popp RL. Left ventricular diastolic function. Doppler echocardiographic changes soon after cardiac transplantation. *Circulation*. 1990 Sep 1;82(3):872–8.
 29. Valentine HA, Appleton CP, Hatle LK, Hunt SA, Billingham ME, Shumway NE, et al. A hemodynamic and Doppler echocardiographic study of ventricular function in long-term cardiac allograft recipients. Etiology and prognosis of restrictive-constrictive physiology. *Circulation*. 1989;79(1):66–75.
 30. Valentine HA, Yeoh TK, Gibbons R, McCarthy P, Stinson EB, Billingham ME, et al. Sensitivity and specificity of diastolic indexes for rejection surveillance: temporal correlation with endomyocardial biopsy. *J Hear Lung Transpl*. 1991;10:757–65.
 31. Amende I, Simon R, Seegers A, Daniel W, Heublein B, Hetzer R, et al. Diastolic dysfunction during acute cardiac allograft rejection. *Circulation*. 1990 Feb;81(2 Suppl):III66-70.
 32. Ciliberto GR, Anjos MC, Gronda E, Bonacina E, Danzi G, Colombo P, et al. Significance of pericardial effusion after heart transplantation. *Am J Cardiol*. 1995;76(4):297–300.
 33. Senapati A, Sperry BW, Grodin JL, Kusunose K, Thavendiranathan P, Jaber W, et al. Prognostic implication of relative regional strain ratio in cardiac amyloidosis. *Heart*. 2016 May 15;102(10):748–54.

34. Dandel M, Hetzer R. Echocardiographic strain and strain rate imaging-Clinical applications. *Int J Cardiol.* 2009 Feb 6;132(1):11–24.
35. D’Hooge J, Heimdal A, Jamal F, Kukulski T, Bijnens B, Rademakers F, et al. Regional Strain and Strain Rate Measurements by Cardiac Ultrasound: Principles, Implementation and Limitations. *Eur J Echocardiogr.* 2000;1(3):154–70.
36. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese society of echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2011;12(3):167–205.
37. Bansal M, Kasliwal RR. How do i do it? Speckle-tracking echocardiography. *Indian Heart J.* 2013;65(1):117–23.
38. Collier P, Phelan D, Klein A. A Test in Context: Myocardial Strain Measured by Speckle-Tracking Echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Feb;69(8):1043–56.
39. Gorcsan J, Tanaka H. Echocardiographic assessment of myocardial strain. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(14):1401–13.
40. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart.* 2014;100(21):1673–80.
41. Korinek J, Kjaergaard J, Sengupta PP, Yoshifuku S, McMahon EM, Cha SS, et al. High spatial resolution speckle tracking improves accuracy of 2-dimensional strain measurements: an update on a new method in functional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;20(2):165–70.
42. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: Validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(4):789–93.
43. Perk G, Tunick PA, Kronzon I. Non-Doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography-from technical considerations to clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007 Mar;20(3):234–43.
44. Voigt J-U, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging.* 2015 Jan 1;16(1):1–11.
45. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the

- European association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233–71.
46. Farsalinos KE, Daraban AM, Ünlü S, Thomas JD, Badano LP, Voigt J-U. Head-to-Head Comparison of Global Longitudinal Strain Measurements among Nine Different Vendors. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Oct;28(10):1171–1181.e2.
 47. Grenne B, Eek C, Sjøli B, Dahlslett T, Uchto M, Hol PK, et al. Acute coronary occlusion in non-ST-elevation acute coronary syndrome: outcome and early identification by strain echocardiography. *Heart*. 2010 Oct 1;96(19):1550–6.
 48. Gjesdal O, Vartdal T, Hopp E, Lunde K, Brunvand H, Smith H-J, et al. Left ventricle longitudinal deformation assessment by mitral annulus displacement or global longitudinal strain in chronic ischemic heart disease: are they interchangeable? *J Am Soc Echocardiogr*. 2009 Jul;22(7):823–30.
 49. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, Popović ZB, Hanna M, Plana JC, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart*. 2012 Oct 1;98(19):1442–8.
 50. Pagourelias ED, Duchenne J, Mirea O, Vovas G, Van Cleemput J, Delforge M, et al. The Relation of Ejection Fraction and Global Longitudinal Strain in Amyloidosis: Implications for Differential Diagnosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016 Nov;9(11):1358–9.
 51. Eroglu E, Herbots L, Van Cleemput J, Droogne W, Claus P, D'hooge J, et al. Ultrasonic strain/strain rate imaging-a new clinical tool to evaluate the transplanted heart. *Eur J Echocardiogr*. 2005 Jun;6(3):186–95.
 52. Chaturvedi RR, Lincoln C, Gothard JWW, Scallan MH, White PA, Redington AN, et al. Left ventricular dysfunction after open repair of simple congenital heart defects in infants and children: Quantitation with the use of a conductance catheter immediately after bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;115(1):77–83.
 53. Saleh HK, Villarraga HR, Kane GC, Pereira NL, Raichlin E, Yu Y, et al. Normal left ventricular mechanical function and synchrony values by speckle-tracking echocardiography in the transplanted heart with normal ejection fraction. *J Hear Lung Transplant*. 2011;30(6):652–8.
 54. Syeda B, Hofer P, Pichler P, Vertesich M, Bergler-Klein J, Roedler S, et al. Two-dimensional speckle-tracking strain echocardiography in long-term heart transplant patients: a study comparing deformation parameters and ejection fraction derived from echocardiography and multislice computed tomography. *Eur J Echocardiogr*. 2011 Jul 1;12(7):490–6.
 55. Pichler P, Binder T, Höfer P, Bergler-Klein J, Goliash G, Lajic N, et al. Two-dimensional speckle tracking echocardiography in heart transplant patients: Three-year follow-up of deformation parameters and ejection fraction derived from

- transthoracic echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13(2):181–6.
56. Ruiz Ortiz M, Peña ML, Mesa D, Delgado M, Romo E, Santisteban M, et al. Impact of asymptomatic acute cellular rejection on left ventricle myocardial function evaluated by means of two-dimensional speckle tracking echocardiography in heart transplant recipients. *Echocardiography*. 2015;32(2):229–37.
 57. Clemmensen TS, Løgstrup BB, Eiskjær H, Poulsen SH. Serial changes in longitudinal graft function and implications of acute cellular graft rejections during the first year after heart transplantation. *Eur Hear J – Cardiovasc Imaging*. 2016 Feb;17(2):184–93.
 58. Hiemann NE, Wellnhofer E, Lehmkuhl HB, Knosalla C, Hetzer R, Meyer R. Everolimus prevents endomyocardial remodeling after heart transplantation. *Transplantation*. 2011 Nov 27;92(10):1165–72.
 59. Hiemann NE, Wellnhofer E, Knosalla C, Lehmkuhl HB, Stein J, Hetzer R, et al. Prognostic impact of microvasculopathy on survival after heart transplantation: evidence from 9713 endomyocardial biopsies. *Circulation*. 2007 Sep 11;116(11):1274–82.
 60. Gramley F, Lorenzen J, Pezzella F, Kettering K, Himmrich E, Plumhans C, et al. Hypoxia and myocardial remodeling in human cardiac allografts: a time-course study. *J Heart Lung Transplant*. 2009 Nov;28(11):1119–26.
 61. Ambardekar A V., Alluri N, Patel AC, Lindenfeld J, Dorosz JL. Myocardial strain and strain rate from speckle-tracking echocardiography are unable to differentiate asymptomatic biopsy-proven cellular rejection in the first year after cardiac transplantation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Apr;28(4):478–85.
 62. Bacal F, Pires PV, Moreira LF, Silva CP, Filho JRP, Costa UM, et al. Normalization of right ventricular performance and remodeling evaluated by magnetic resonance imaging at late follow-up of heart transplantation: relationship between function, exercise capacity and pulmonary vascular resistance. *J Heart Lung Transplant*. 2005 Dec;24(12):2031–6.
 63. Stobierska-Dzierzek B, Awad H, Michler RE. The evolving management of acute right-sided heart failure in cardiac transplant recipients. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(4):923–31.
 64. Wahl A, Feller M, Wigger E, Tanner H, Stoupis C, Carrel T, et al. Pretransplant pulmonary hypertension and long-term allograft right ventricular function. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2010;37(1):61–7.
 65. Butler J, Stankewicz MA, Wu J, Chomsky DB, Howser RL, Khadim G, et al. Pre-transplant reversible pulmonary hypertension predicts higher risk for mortality after cardiac transplantation. *J Hear Lung Transpl*. 2005;24(2):170–7.

66. Chang PP, Longenecker JC, Wang NY, Baughman KL, Conte J V, Hare JM, et al. Mild vs severe pulmonary hypertension before heart transplantation: Different effects on posttransplantation pulmonary hypertension and mortality. *J Hear Lung Transplant*. 2005 Aug;24(8):998–1007.
67. Klima U, Ringes-Lichtenberg S, Warnecke G, Lichtenberg A, Strüber M, Haverich A. Severe right heart failure after heart transplantation. A single-center experience. *Transpl Int*. 2005;18(3):326–32.
68. Mastouri R, Batres Y, Lenet A, Gradus-Pizlo I, O'Donnell J, Feigenbaum H, et al. Frequency, time course, and possible causes of right ventricular systolic dysfunction after cardiac transplantation: A single center experience. *Echocardiography*. 2013;30(1):9–16.
69. Fyfe DA, Mahle WT, Kanter KR, Wu G, Vincent RN, Ketchum DL. Reduction of tricuspid annular doppler tissue velocities in pediatric heart transplant patients. *J Hear Lung Transplant*. 2003;22(5):553–9.
70. Doutreleau S, Talha S, Di Marco P, Lebourg F, Rouyer O, Geny B. Does Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) or Systolic Velocity (Sm) Allow an Easier Determination of Right Ventricular Function After Heart Transplantation? *J Hear Lung Transplant*. 2007;26(3):302–3.
71. Tamborini G, Pepi M, Galli CA, Maltagliati A, Celeste F, Muratori M, et al. Feasibility and accuracy of a routine echocardiographic assessment of right ventricular function. *Int J Cardiol*. 2007;115(1):86–9.
72. D'Andrea A, Riegler L, Nunziata L, Scarafile R, Gravino R, Salerno G, et al. Right heart morphology and function in heart transplantation recipients. *J Cardiovasc Med*. 2013 Sep;14(9):648–58.
73. Bittner HB, Chen EP, Biswas SS, Van Trigt P, Davis RD. Right ventricular dysfunction after cardiac transplantation: primarily related to status of donor heart. *Ann Thorac Surg*. 1999 Nov;68(5):1605–11.
74. Ahlgren B, Puskas F, Seres T. Total ischemia time alters the longitudinal and circumferential shortening of the right ventricle in transplanted hearts. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011;15(4):163–8.
75. Raina A, Vaidya A, Gertz ZM, Susan Chambers, Forfia PR. Marked changes in right ventricular contractile pattern after cardiothoracic surgery: Implications for post-surgical assessment of right ventricular function. *J Hear Lung Transplant*. 2013 Aug;32(8):777–83.
76. Romano G, Raffa GM, Licata P, Tuzzolino F, Baravoglia CH, Sciacca S, et al. Can multiple previous treatment-requiring rejections affect biventricular myocardial function in heart transplant recipients? A two-dimensional speckle-tracking study. *Int J Cardiol*. 2016 Apr 15;209(2016):54–6.

77. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dipchand AI, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: 29th official adult heart transplant report - 2012. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31(10):1052–64.
78. Crespo-Leiro MG, Barge-Caballero G, Couto-Mallon D. Noninvasive monitoring of acute and chronic rejection in heart transplantation. *Curr Opin Cardiol*. 2017 May;32(3):308–15.
79. Dandel M, Hetzer R. Post-transplant surveillance for acute rejection and allograft vasculopathy by echocardiography: Usefulness of myocardial velocity and deformation imaging. *J Hear Lung Transplant*. 2017;36:117–31.
80. Ciliberto GR, Mascarello M, Gronda E, Bonacina E, Anjos MC, Danzi G, et al. Acute rejection after heart transplantation: Noninvasive echocardiographic evaluation. *J Am Coll Cardiol*. 1994 Apr;23(5):1156–61.
81. Mannaerts HFJ, Balk AHMM, Simoons ML, Tijssen J, van der Borden SG, Zondervan P, et al. Changes in left ventricular function and wall thickness in heart transplant recipients and their relation to acute rejection: an assessment by digitised M mode echocardiography. *Br Hear J*. 1992 Oct 1;68(10):356–64.
82. Sun JP, Abdalla IA, Asher CR, Greenberg NL, Popović ZB, Taylor DO, et al. Non-invasive evaluation of orthotopic heart transplant rejection by echocardiography. *J Hear Lung Transplant*. 2005;24(2):160–5.
83. Palka P, Lange A, Galbraith A, Duhig E, Clarke BE, Parsonage W, et al. The role of left and right ventricular early diastolic Doppler tissue echocardiographic indices in the evaluation of acute rejection in orthotopic heart transplant. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(2):107–15.
84. Stengel S-M, Allemann I, Zimmerli M, Lipp E, Kucher N, Mohacsi P, et al. Doppler tissue imaging for assessing left ventricular diastolic dysfunction in heart transplant rejection. *Heart*. 2001 Oct 1;86(4):432–7.
85. Fábregas R, Crespo-Leiro M, Muñoz J, Rigueiro M, Rodríguez J, Álvarez N, et al. Usefulness of pulsed Doppler tissue imaging for noninvasive detection of cardiac rejection after heart transplantation. *Transplant Proc*. 1999 Sep;31(6):2545–7.
86. Puleo JA, Aranda JM, Weston MW, Cintron G, French M, Clark L, et al. Noninvasive detection of allograft rejection in heart transplant recipients by use of Doppler tissue imaging. *J Hear Lung Transpl*. 1998;17(2):176–84.
87. Mena C, Wencker D, Krumholz HM, McNamara RL. Detection of heart transplant rejection in adults by echocardiographic diastolic indices: a systematic review of the literature. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006 Oct;19(10):1295–300.
88. Dandel M, Hummel M, Müller J, Wellnhofer E, Meyer R, Solowjowa N, et al. Reliability of tissue Doppler wall motion monitoring after heart transplantation for

- replacement of invasive routine screenings by optimally timed cardiac biopsies and catheterizations. *Circulation*. 2001 Sep 18;104(12 Suppl 1):I184-91.
89. Mankad S, Murali S, Kormos RL, Mandarino WA, Gorcsan J. Evaluation of the potential role of color-coded tissue Doppler echocardiography in the detection of allograft rejection in heart transplant recipients. *Am Heart J*. 1999 Oct;138(4 I):721–30.
 90. Lunze FI, Colan SD, Gauvreau K, Perez-Atayde AR, Smith RN, Blume ED, et al. Tissue Doppler imaging for rejection surveillance in pediatric heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32(10):1027–33.
 91. Resende MVC, Vieira MLC, Bacal F, Andrade JL, Stolf NA, Bocchi EA. Tissue doppler echocardiography in the diagnosis of heart transplantation rejection. *Arq Bras Cardiol*. 2011 Jul;97(1):8–16.
 92. Pauliks LB, Pietra BA, DeGroff CG, Kirby KS, Knudson OA, Logan L, et al. Non-invasive detection of acute allograft rejection in children by tissue Doppler imaging: myocardial velocities and myocardial acceleration during isovolumic contraction. *J Heart Lung Transplant*. 2005 Jul;24(7 Suppl):S239-48.
 93. Eun LY, Gajarski RJ, Graziano JN, Ensing GJ. Relation of left ventricular diastolic function as measured by echocardiography and pulmonary capillary wedge pressure to rejection in young patients (< or = 31 years) after heart transplantation. *Am J Cardiol*. 2005 Sep 15;96(6):857–60.
 94. Bader FM, Islam N, Mehta NA, Worthen N, Ishihara S, Stehlik J, et al. Noninvasive diagnosis of cardiac allograft rejection using echocardiography indices of systolic and diastolic function. *Transplant Proc*. 2011;43(10):3877–81.
 95. Dandel M, Hummel M, Meyer R, Mu J, Kapell S, Ewert R, et al. Left Ventricular Dysfunction During Cardiac Allograft Rejection : Early Diagnosis , Relationship to the Histological Severity Grade , and Therapeutic Implications. *Transpl Proc*. 2002;34(6):2169–73.
 96. Ambrosi P, Macé L, Habib G. Predictive value of E/A and E/E' Doppler indexes for cardiac events in heart transplant recipients. *Clin Transplant*. 2016;30(8):1–5.
 97. Marciniak A, Eroglu E, Marciniak M, Sirbu C, Herbots L, Droogne W, et al. The potential clinical role of ultrasonic strain and strain rate imaging in diagnosing acute rejection after heart transplantation. *Eur J Echocardiogr*. 2007;8(3):213–21.
 98. Kato T, Oda N, Hashimura K, Hashimoto S, Nakatani T, Ueda H, et al. Strain rate imaging would predict sub-clinical acute rejection in heart transplant recipients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;37(5):1104–10.
 99. Roshanali F, Mandegar MH, Bagheri J, Sarzaeem MR, Chitsaz S, Alaeddini F, et al. Echo rejection score: New echocardiographic approach to diagnosis of heart transplant rejection. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2010;38(2):176–80.

100. Dandel M, Hetzer R. The use of echocardiography post heart transplantation. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2016;14(10):1161–75.
101. Pieper GM, Shah A, Harmann L, Cooley BC, Ionova IA, Migrino RQ. Speckle-tracking 2-dimensional strain echocardiography: A new noninvasive imaging tool to evaluate acute rejection in cardiac transplantation. *J Hear Lung Transplant.* 2010 Sep;29(9):1039–46.
102. Sato T, Kato TS, Kamamura K, Hashimoto S, Shishido T, Mano A, et al. Utility of left ventricular systolic torsion derived from 2-dimensional speckle-tracking echocardiography in monitoring acute cellular rejection in heart transplant recipients. *J Hear Lung Transplant.* 2011;30(5):536–43.
103. Sera F, Kato TS, Farr M, Russo C, Jin Z, Marboe CC, et al. Left ventricular longitudinal strain by speckle-tracking echocardiography is associated with treatment-requiring cardiac allograft rejection. *J Card Fail.* 2014;20(5):359–64.
104. Clemmensen TS, Løgstrup BB, Eiskjær H, Poulsen SH. Changes in longitudinal myocardial deformation during acute cardiac rejection: The clinical role of two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(3):330–9.
105. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr.* 2006 Mar;7(2):79–108.
106. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010 Jul;23(7):685–713.
107. Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, et al. Two-dimensional strain-A novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17(10):1021–9.
108. Mehra MR, Crespo-Leiro MG, Dipchand A, Ensminger SM, Hiemann NE, Kobashigawa JA, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy-2010. *Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2010;29(7):717–27.
109. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB, Marwick TH. Normal Ranges of Left Ventricular Strain: A Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013 Feb;26(2):185–91.
110. Barakat AF, Sperry BW, Starling RC, Mentias A, Popovic ZB, Griffin BP, et al. Prognostic Utility of Right Ventricular Free Wall Strain in Low Risk Patients After Orthotopic Heart Transplantation. *Am J Cardiol.* 2017 Jun 1;119(11):1890–6.

111. Eleid MF, Caracciolo G, Cho EJ, Scott RL, Steidley DE, Wilansky S, et al. Natural History of Left Ventricular Mechanics in Transplanted Hearts. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010 Oct;3(10):989–1000.
112. Sarvari SI, Gjesdal O, Gude E, Arora S, Andreassen AK, Gullestad L, et al. Early postoperative left ventricular function by echocardiographic strain is a predictor of 1-year mortality in heart transplant recipients. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25(9):1007–14.
113. Gude E, Simonsen S, Geiran OR, Fiane AE, Gullestad L, Arora S, et al. Pulmonary hypertension in heart transplantation: Discrepant prognostic impact of pre-operative compared with 1-year post-operative right heart hemodynamics. *J Hear Lung Transplant*. 2010;29(2):216–23.
114. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dobbels F, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: Twenty-eighth adult heart transplant report-2011. *J Hear Lung Transplant*. 2011;30(10):1078–94.
115. Forsha D, Risum N, Kropf PA, Rajagopal S, Smith PB, Kanter RJ, et al. Right ventricular mechanics using a novel comprehensive three-view echocardiographic strain analysis in a normal population. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(4):413–22.
116. Fine NM, Chen L, Bastiansen PM, Frantz RP, Pellikka PA, Oh JK, et al. Reference values for right ventricular strain in patients without cardiopulmonary disease: A prospective evaluation and meta-analysis. *Echocardiography*. 2015;32(5):787–96.
117. Page RD, Harringer W, Hodakowski GT, Guerrero JL, LaRaia PJ, Austen WG, et al. Determinants of maximal right ventricular function. *J Hear Lung Transplant Off Publ Int Soc Hear Transplant*. 1992;11(1 Pt 1):90–8.
118. Brown SB, Raina A, Katz D, Szerlip M, Wiegers SE, Forfia PR. Longitudinal shortening accounts for the majority of right ventricular contraction and improves after pulmonary vasodilator therapy in normal subjects and patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2011;140(1):27–33.
119. Saxena N, Rajagopalan N, Edelman K, López-Candales A. Tricuspid annular systolic velocity: A useful measurement in determining right ventricular systolic function regardless of pulmonary artery pressures. *Echocardiography*. 2006;23(9):750–5.
120. Cameli M, Bernazzali S, Lisi M, Tsioulpas C, Crocchia MG, Lisi G, et al. Right ventricular longitudinal strain and right ventricular stroke work index in patients with severe heart failure: Left ventricular assist device suitability for transplant candidates. *Transplant Proc*. 2012;44(7):2013–5.
121. Cameli M, Lisi M, Righini FM, Tsioulpas C, Bernazzali S, MacCherini M, et al. Right ventricular longitudinal strain correlates well with right ventricular stroke

- work index in patients with advanced heart failure referred for heart transplantation. *J Card Fail*. 2012;18(3):208–15.
122. Wright L, Dwyer N, Power J, Kritharides L, Celermajer D, Marwick TH. Right Ventricular Systolic Function Responses to Acute and Chronic Pulmonary Hypertension: Assessment with Myocardial Deformation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016 Mar;29(3):259–66.
 123. Motoki H, Borowski AG, Shrestha K, Hu B, Kusunose K, Troughton RW, et al. Right ventricular global longitudinal strain provides prognostic value incremental to left ventricular ejection fraction in patients with heart failure. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014 Jul;27(7):726–32.
 124. Cameli M, Righini FM, Lisi M, Bennati E, Navarri R, Lunghetti S, et al. Comparison of right versus left ventricular strain analysis as a predictor of outcome in patients with systolic heart failure referred for heart transplantation. *Am J Cardiol*. 2013;112(11):1778–84.
 125. Grant ADM, Smedira NG, Starling RC, Marwick TH. Independent and incremental role of quantitative right ventricular evaluation for the prediction of right ventricular failure after left ventricular assist device implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(6):521–8.
 126. Estep JD, Houston T. Echocardiographic Identification of Acute Cellular Rejection in Heart Transplant Recipients. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28:1157–60.
 127. Dandel M, Knosalla C, Lehmkuhl H, Hetzer R. Non-Doppler two-dimensional strain imaging-clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007 Aug;20(8):1019.
 128. Deng MC, Eisen HJ, Mehra MR, Billingham M, Marboe CC, Berry G, et al. Noninvasive Discrimination of Rejection in Cardiac Allograft Recipients Using Gene Expression Profiling. *Am J Transplant*. 2006 Jan;6(1):150–60.
 129. Crespo-Leiro MG, Stypmann J, Schulz U, Zuckermann A, Mohacsi P, Bara C, et al. Clinical usefulness of gene-expression profile to rule out acute rejection after heart transplantation: CARGO II. *Eur Heart J*. 2016 Sep 1;37(33):2591–601.
 130. Pham MX, Teuteberg JJ, Kfoury AG, Starling RC, Deng MC, Cappola TP, et al. Gene-Expression Profiling for Rejection Surveillance after Cardiac Transplantation. *N Engl J Med*. 2010 May 20;362(20):1890–900.

